

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt inhalation leverer en afgivet dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 92 mikrogram fluticasonfuroat (FF) og 22 mikrogram vilanterol (VI) (som trifenatat). Dette svarer til en afdelt dosis på 100 mikrogram fluticasonfuroat og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder ca. 25 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt

Hvidt pulver i en lysegrå inhalator (Ellipta) med en gul beskyttelsehætte over mundstykket og en dosistæller.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Astma

Revinty Ellipta er indiceret til behandling af astma hos voksne og unge på 12 år og derover, hvor behandling med et kombinationspræparat (langtidsvirkende beta₂-agonist og inhalationssteroid) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er tilstrækkelig kontrolleret på inhalationssteroid og korttidsvirkende beta₂-agonist ved behov.
- hos patienter, der allerede er tilstrækkelig kontrolleret på både inhalationssteroid og langtidsvirkende beta₂-agonist.

KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom)

Revinty Ellipta er indiceret til symptomatisk behandling af voksne med KOL med FEV₁ < 70 % af forventet (post-bronkodilatator) med tilbagevendende eksacerbationer, hvor fast behandling med bronkodilatator ikke er tilstrækkelig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Astma

Astmapatienter bør behandles med den styrke af Revinty Ellipta, der indeholder den dosis fluticasonfuroat (FF), der passer til patientens sværhedsgrad af sygdommen. Lægen skal være opmærksom på, at 100 mikrogram fluticasonfuroat (FF) én gang dagligt omtrent er ækvivalent med 250 mg fluticasonpropionat (FP) to gange dagligt, mens 200 mikrogram FF én gang dagligt omtrent er ækvivalent med 500 mikrogram FP to gange dagligt, hos patienter med astma.

Voksne og unge i alderen 12 år og derover

En startdosis med en inhalation én gang dagligt af Revinty Ellipta 92/22 mikrogram kan overvejes hos voksne og unge på 12 år og derover, der har behov for en lav til middel dosis inhalationssteroid i kombination med en langtidsvirkende beta₂-agonist. Hvis patienten ikke er velkontrolleret på Revinty Ellipta 92/22 mikrogram, kan dosis øges til 184/22 mikrogram, der kan give en yderligere forbedring af astmakontrollen.

Patienterne skal jævnligt kontrolleres af en læge/sygeplejerske, så den styrke fluticasonfuroat/vilanterol, de får, forbliver optimal, og kun ændres efter lægens anvisning. Dosis skal titreres til laveste dosis, der giver effektiv symptomkontrol.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram bør overvejes hos voksne og unge på 12 og derover, der har brug for en højere dosis inhalationssteroid i kombination med en langtidsvirkende beta₂-agonist.

Patienten oplever normalt en forbedring af lungefunktionen i løbet af 15 minutter efter inhalation af Revinty Ellipta. Patienten bør dog informeres om, at regelmæssig daglig brug er nødvendig for at kontrollere astmasymptomerne, og at brugen skal fortsætte, selv når patienten ikke har symptomer.

Hvis der opstår symptomer i perioden mellem doserne, bør en korttidsvirkende beta₂-agonist inhaleres for akut lindring.

Børn under 12 år

Sikkerhed og virkning af Revinty Ellipta hos børn med astma under 12 år er ikke klarlagt. Revinty Ellipta bør ikke anvendes til børn under 12 år. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

KOL

Voksne på 18 år og derover

En inhalation af Revinty Ellipta 92/22 mikrogram én gang dagligt.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram er ikke indiceret til patienter med KOL. Der er ingen yderligere fordel ved dosen på 184/22 mikrogram sammenlignet med dosen på 92/22 mikrogram, og der er en potentielt øget risiko for pneumoni og bivirkninger relateret til kortikosteroiders systemiske virkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Patienter oplever normalt en forbedring af lungefunktionen i løbet af 16-17 minutter efter inhalation af Revinty Ellipta.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Revinty Ellipta i den pædiatriske population (under 18 år) til indikationen KOL.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig i denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Studier med personer med let, moderat og svær leverinsufficiens viste en stigning i den systemiske eksponering af fluticasonfuroat (både C_{max} og AUC) (se pkt. 5.2).

Der skal udvises forsigtighed ved dosering til patienter med leverinsufficiens, da de kan have en øget risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med kortikosteroider.

Den maksimale dosis til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens er 92/22 mikrogram (se pkt. 4.4).

Administration

Revinty Ellipta er kun beregnet til oral inhalation.

Den skal administreres på samme tidspunkt hver dag.

Den endelige beslutning om, hvorvidt der skal doseres om aftenen eller om morgenen, bør træffes af lægen.

Efter inhalation skal patienten skylle munden med vand uden at synke det.

Hvis patienten glemmer en dosis, skal den næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt dagen efter.

Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den ligge ved stuetemperatur i mindst en time før brug.

Det er ikke nødvendigt at kontrollere, om inhalatoren virker korrekt, før den anvendes første gang, eller på anden måde at klargøre den til brug. Den trinvise brugervejledning skal følges.

Ellipta-inhalatoren er pakket i en bakke, der indeholder en pose med tørremiddel for at beskytte mod fugt. Posen med tørremiddel skal kasseres, og må ikke åbnes, spises eller inhaleres.

Patienten skal rådes til først at åbne bakken, når han eller hun er klar til at inhalere en dosis.

Inhalatoren vil være i ”lukket” position, når den tages ud af den forseglede bakke. På inhalatorens etiket er et felt, hvor datoen for ”Kasseres senest” skal angives. Datoen ”Kasseres senest” er 6 uger efter den dag, hvor bakken åbnes. Efter denne dato må inhalatoren ikke længere anvendes. Bakken kan kasseres efter åbning.

Den trinvise brugervejledning, der er vist nedenfor for Ellipta-inhalatoren med 30 doser (30 dages forbrug), gælder også for Ellipta-inhalatoren med 14 doser (14 dages forbrug).

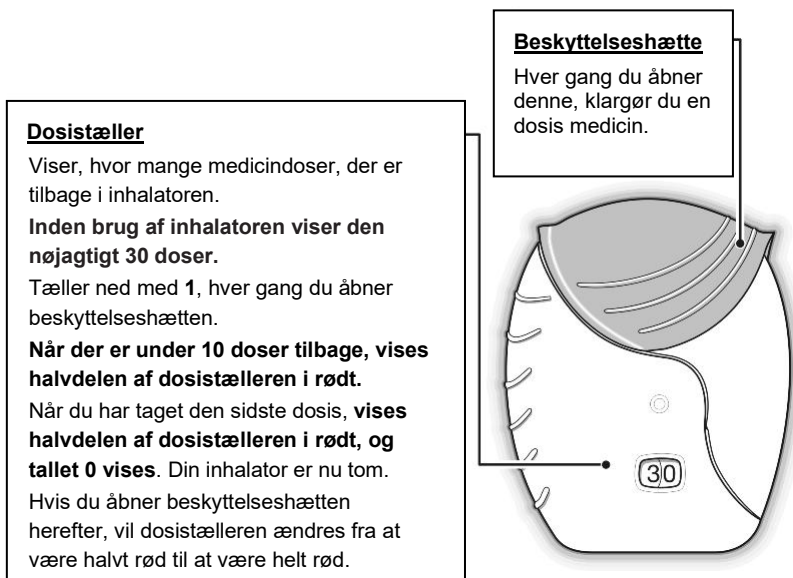
Brugervejledning

1. Læs dette, inden du starter

Hvis beskyttelseshætten på inhalatoren åbnes og lukkes, uden at medicinen inhaleres, vil dosis gå tabt.

En dosis, der er gået tabt, vil blive tilbageholdt i inhalatoren, men den vil ikke længere være tilgængelig til inhalation.

Det er ikke muligt ved et tilfælde at komme til at tage for meget medicin eller tage en dobbelt dosis i én inhalation.

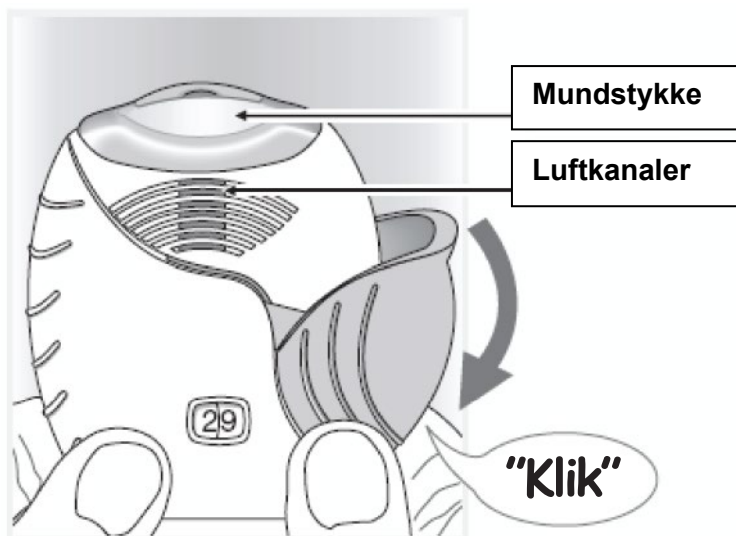


2. *Klargøring af dosis*

Åben beskyttelseshætten, når du er klar til at inhalere en dosis. Inhalatoren må ikke omrystes.

Træk beskyttelseshætten ned, indtil du hører et 'klik'. Medicinen er klar til at blive inhaleret.

Dosistælleren har nu talt 1 ned. Hvis dosistælleren ikke tæller nedad, når du hører 'klikket', vil inhalatoren ikke afgive en dosis, og du bør returnere den til apoteket og bede om hjælp.



3. *Sådan inhalerer du medicinen*

Hold inhalatoren væk fra munden og foretag den dybeste udånding, du finder behagelig.

Ånd ikke ud i inhalatoren.

Mundstykket skal anbringes mellem læberne, og læberne skal herefter lukkes godt omkring mundstykket. Spær ikke for luftkanalerne med fingrene under inhalationen.

- Inhaler med en lang, stabil, dyb indånding. Hold vejret så længe som muligt (i mindst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munden.

- Pust stille og roligt ud.



Det er ikke sikkert, at medicinen kan smages eller mærkes, selvom inhalatoren anvendes korrekt.

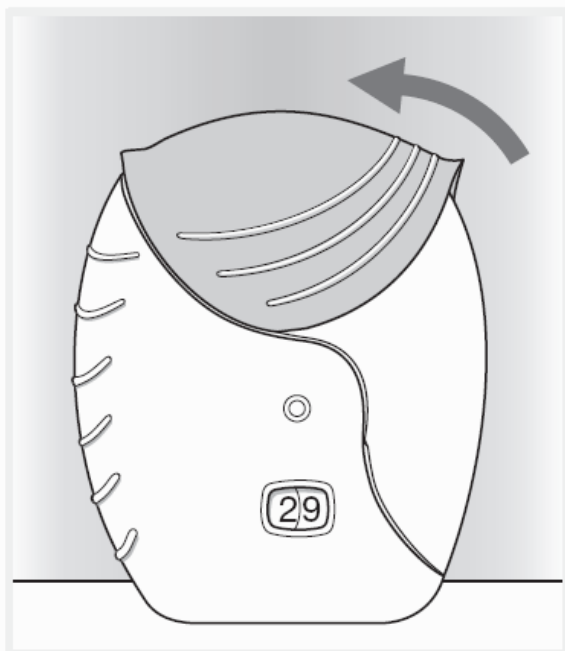
Inhalatorens mundstykke kan rengøres med en tør serviet, før beskyttelseshætten lukkes.

4. Luk inhalatoren og skyl munden

Skub beskyttelseshætten så langt tilbage som muligt, så den dækker for mundstykket.

Efter brug af inhalatoren skylles munden med vand uden at synke det.

Det nedsætter risikoen for udvikling af bivirkninger som ømhed i mund eller hals.



4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forværring af sygdom

Fluticasonfuroat/vilanterol bør ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer eller akut eksacerbation af KOL, hvor behandling med en korttidsvirkende bronkodilatator er nødvendig. Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer til symptomlindring indikerer dårligere sygdomskontrol, og patienten bør undersøges af en læge.

Patienten bør ikke stoppe behandlingen med fluticasonfuroat/vilanterol mod astma eller KOL uden samråd med lægen, da symptomerne kan vende tilbage efter seponering.

Astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan indtræde under behandling med fluticasonfuroat/vilanterol. Patienterne skal informeres om at fortsætte behandlingen og søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kan kontrolleres efter opstart af behandling med Revinty Ellipta, eller hvis de forværres.

Paradoks bronkospasme

Der kan forekomme paradoks bronkospasme med akut øget hvæsen efter indtagelse af dosis. Dette bør omgående behandles med en korttidsvirkende inhalationsbronkodilatator. Revinty Ellipta bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

Kardiovaskulær effekt

Der kan ses kardiovaskulære effekter, såsom hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi og ekstrasystoli, med sympatomimetika, inklusive Revinty Ellipta. I et placebokontrolleret studie hos personer med moderat KOL og en fortid med, eller en forøget risiko for kardiovaskulær sygdom, var der ingen stigning i risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Fluticasonfuroat/vilanterol bør dog anvendes med forsigtighed hos patienter med svær kardiovaskulær sygdom eller hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigeret hypokaliæmi og hos patienter disponeret for lave serumkaliumniveauer.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat til svær leverinsufficiens bør styrken på 92/22 mikrogram anvendes, og patienterne bør monitoreres for bivirkninger relateret til kortikosteroiders systemiske virkninger (se pkt. 5.2).

Systemiske kortikosteroidbivirkninger

Systemiske bivirkninger kan opstå efter inhalation af alle typer af kortikosteroider, specielt ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved oral steroidbehandling. Eventuelle systemiske virkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, væksthæmning hos børn og unge, katarakt og glaukom og sjældnere en række psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn).

Fluticasonfuroat/vilanterol bør administreres med forsigtighed hos patienter med lungetuberkulose og hos patienter med kroniske eller ubehandlede infektioner.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikal kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Hyperglykæmi

Der er rapporter om øget blodglucoseniveau hos diabetespatienter, og dette skal der tages hensyn til, når Revinty Ellipta udskrives til patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

Pneumoni hos astmapatienter

Hyppigheden af pneumoni hos astmapatienter var almindelig ved den højeste dosering. Hyppigheden af pneumoni hos astmapatienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, var numerisk højere sammenlignet med de patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram eller placebo (se pkt. 4.8). Der blev ikke identificeret nogen risikofaktorer.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af de lave plasmakoncentrationer, der opnås efter inhalation, anses det for usandsynligt, at kliniske doser af fluticasonfuroat/vilanterol vil medføre klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner.

Interaktion med betablokkere

Beta₂-adrenerge blokkere kan svække eller antagonisere virkningen af beta₂-adrenerge agonister. Samtidig brug af både ikke-selektive og selektive beta₂-adrenerge blokkere bør undgås, medmindre der er tvingende grunde hertil.

Interaktion med CYP3A4-hæmmere

Både fluticasonfuroat og vilanterol elimineres hurtigt via omfattende *first pass*-metabolisme, medieret af leverenzymet CYP3A4.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. produkter, der indeholder ketoconazol, ritonavir og cobicistat), da der er mulighed for øget systemisk eksponering af både fluticasonfuroat og vilanterol. Samtidig administration bør undgås medmindre fordelene overstiger den øgede risiko for systemiske kortikosteroide bivirkninger, i sådanne tilfælde bør patienten monitoreres for systemiske kortikosteroide bivirkninger. Der er udført et CYP3A4-interaktionsstudie med gentagen dosering hos raske voksne af kombinationen fluticasonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogram) og den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol (400 mg). Samtidig administration øgede det gennemsnitlige AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} af fluticasonfuroat med henholdsvis 36 % og 33 %. Den øgede eksponering af fluticasonfuroat var forbundet med en reduktion på 27 % i vægtet gennemsnit af serumkortisol i løbet af de første 24 timer. Samtidig

administration øgede det gennemsnitlige $AUC_{(0-t)}$ og C_{max} af vilanterol med henholdsvis 65 % og 22 %. Den øgede eksponering af vilanterol var ikke forbundet med en stigning i beta₂-agonist-relaterede systemiske virkninger på hjertefrekvens, blodkalium eller QTcF-interval.

Interaktion med P-glykoproteinhæmmere

Fluticasonfuroat og vilanterol er begge substrater for P-glykoprotein (P-gp). I et klinisk farmakologisk studie med raske personer, der fik samtidig administration af vilanterol og verapamil, der er en potent P-gp-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer, blev der ikke set nogen signifikant effekt på farmakokinetikken af vilanterol. Der er ikke udført klinisk farmakologiske studier med en specifik P-gp-hæmmer og fluticasonfuroat.

Sympatomimetika

Samtidig administration af andre sympatomimetika (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan forstærke bivirkningerne af fluticasonfuroat/vilanterol. Revinty Ellipta bør ikke anvendes i kombination med andre langtidsvirkende beta₂-agonister eller lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂-agonister.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved eksponeringer, der ikke er klinisk relevante (se pkt. 5.3). Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af fluticasonfuroat og vilanteroltrifenatat til gravide kvinder.

Administration af fluticasonfuroat/vilanterol til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver mulig risiko for fostret.

Amning

Data for udskillelse af fluticasonfuroat eller vilanteroltrifenatat og/eller metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Andre kortikosteroider og beta₂-agonister kan dog spores i human mælk (se pkt. 5.3). En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med fluticasonfuroat/vilanterol skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen effekt af fluticasonfuroat/vilanteroltrifenatat på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fluticasonfuroat eller vilanterol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Data fra store kliniske studier med astma og KOL danner baggrund for at fastlægge hyppigheden af bivirkninger forbundet med fluticasonfuroat/vilanterol. I det kliniske udviklingsprogram med astmapatienter blev der i alt inkluderet 7.034 patienter, som danner basis for en samlet vurdering af bivirkninger. I det kliniske udviklingsprogram med KOL blev der i alt inkluderet 6.237 patienter, som danner basis for en samlet vurdering af bivirkninger.

De hyppigst rapporterede bivirkninger for fluticasonfuroat og vilanterol var hovedpine og nasopharyngitis. Med undtagelse af pneumoni og frakturer var sikkerhedsprofilen ens hos patienter med astma og KOL. I de kliniske studier blev pneumoni og frakturer set hyppigere hos KOL-patienter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne står anført efter systemorganklasser og hyppighed. Følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed.

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni* Infektion i øvre luftveje Bronkitis Influenza Candidiasis i mund og svælg	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, angioødem, udslæt og urticaria	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Angst	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine Tremor	Meget almindelig Sjælden
Øjne	Sløret syn (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig
Hjerte	Ekstrasystoler Palpitationer Takykardi	Ikke almindelig Sjælden Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasopharyngitis Orofaryngeal smerte Sinuitis Pharyngitis Rhinitis Hoste Dysfoni Paradoks bronkospasme	Meget almindelig Almindelig Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Abdominal smerter	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Rygsmarter Frakturer** Muskelspasmer	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Almindelig

* , ** Se nedenfor 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger'

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Pneumoni (se pkt. 4.4)

I en samlet analyse af to identiske 1-års studier med moderate til svære KOL-patienter (forventede middelværdi for post-bronkodilatator screening FEV₁ på 45 %, standardafvigelse (SD) 13 %), som havde

haft en eksacerbation i det foregående år (n=3.255) var antallet af pneumonitilfælde pr. 1.000 patientår 97,9 for gruppen behandlet med FF/VI 184/22 mikrogram; 85,7 i FF/VI 92/22 mikrogram-gruppen og 42,3 i VI 22 mikrogram-gruppen. For svær pneumoni var antallet af hændelser pr. 1.000 patientår henholdsvis 33,6; 35,5 og 7,6 og for alvorlig pneumoni tilsvarende 35,1 for FF/VI 184/22 mikrogram; 42,9 for FF/VI 92/22 mikrogram og 12,1 for VI 22 mikrogram. For dødelig pneumoni var antallet, justeret for eksponering, 8,8 for FF/VI 184/22 mikrogram *versus* 1,5 for FF/VI 92/22 mikrogram og 0 for VI 22 mikrogram.

I et placebokontrolleret studie (SUMMIT) hos personer med moderat KOL (procentvis gennemsnitlig post-bronkodilatator screening FEV₁ på 60 %, SD 6 %), og en fortid med, eller en forøget risiko for kardiovaskulær sygdom var incidensen af pneumoni med FF/VI, FF, VI og placebo henholdsvis: bivirkninger (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); alvorlige bivirkninger (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); dødsfald på grund af pneumoni under behandling (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); forekomst justeret for eksponering (pr. 1000 behandlingsår) var henholdsvis: bivirkninger (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); alvorlige bivirkninger (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); dødsfald på grund af pneumoni under behandling (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

I en samlet analyse af 11 studier med astmapatienter (7.034 patienter) var forekomsten af pneumoni pr. 1.000 patientår 18,4 for FF/VI 184/22 mikrogram *versus* 9,6 for FF/VI 92/22 mikrogram og 8,0 for placebo.

**Frakturer

I to identiske 12-måneders studier med i alt 3.255 KOL-patienter var forekomsten af knoglefrakturer samlet set lav i alle behandlingsgrupper, men højere i alle Revinty Ellipta-grupper (2 %) sammenlignet med gruppen, der fik vilanterol 22 mikrogram (<1 %). Selvom der var flere frakturer i Revinty Ellipta-grupperne sammenlignet med gruppen, der fik vilanterol 22 mikrogram, var forekomsten af de frakturer, der typisk er forbundet med brug af kortikosteroider (f.eks. spinale kompressionsfrakturer/torakolumbale vertebrale frakturer, hoft- og hofteskålsfrakturer), <1 % i behandlingsarmene med Revinty Ellipta og vilanterol.

I SUMMIT studiet var hyppigheden af alle hændelser for fraktur med FF/VI, FF, VI og placebo 2 % i hver arm; frakturer almindeligvis forbundet med brug af ICS var mindre end 1 % i hver arm. Forekomst justeret for eksponering (pr. 1000 behandlingsår) for alle hændelser med frakturer var henholdsvis 13,6, 12,8, 13,2, 11,5; frakturer almindeligvis forbundet med brug af ICS var henholdsvis 3,4, 3,9, 2,4, 2,1.

I en samlet analyse af 11 studier med astmapatienter (7.034 patienter) var forekomsten af frakturer <1 % og oftest forbundet med et traume.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

En overdosis af fluticasonfuroat/vilanterol kan medføre tegn og symptomer som følge af de enkelte indholdsstoffers virkninger, inklusive symptomer, som ses ved overdosering med andre beta₂-agonister, og som stemmer overens med de kendte klasseeffekter af inhalationssteroider (se pkt. 4.4).

Behandling

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med fluticasonfuroat/vilanterol. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Kardioselektiv betablokade bør kun overvejes i tilfælde, hvor overdosering med vilanterol medfører udtalte, klinisk betydningsfulde bivirkninger, som ikke responderer på andre understøttende tiltag. Kardioselektive betablokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter med bronkospasme i anamnesen.

Yderligere behandling gives efter klinisk behov eller i henhold til den nationale giftcentrals anbefalinger (www.giftlinjen.dk).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre lægemidler, ex. antikolinergika. ATC-kode: R03AK10.

Virkningsmekanisme

Fluticasonfuroat og vilanterol repræsenterer to klasser af lægemidler (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv, langtidsvirkende beta₂-receptor agonist).

Farmakodynamisk virkning

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat er et syntetisk trifluorineret kortikosteroid med potent antiinflammatorisk effekt. Den præcise mekanisme bag fluticasonfuroats effekt på astma- og KOL-symptomer kendes ikke. Det er vist, at kortikosteroider har en lang række effekter på mange forskellige celletyper (f.eks. eosinofile celler, makrofager og lymfocytter) og på mediatorer (f.eks. cytokiner og kemokiner involveret i inflammation).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat er en selektiv, langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (LABA). De farmakologiske effekter af beta₂-agoniste aktive substanser, herunder vilanteroltrifenatat, kan i det mindste delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylylcyklase, som er det enzym, der katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (cyklisk AMP). Øgede niveauer af cyklisk AMP medfører afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne og hæmmer frigivelsen af mediatorer fra celler ved akut overfølsomhed, særligt fra mastcellerne.

Der opstår molekylære interaktioner mellem kortikosteroider og LABA'er, hvorved steroiderne aktiverer beta₂-receptorgenet og øger antallet af receptorer og receptorfølsomheden, og LABA'er aktiverer glukokortikoidreceptorerne under tilstedeværelse af steroid og styrker cellens nukleære translokation. Disse synergistiske interaktioner afspejles i en øget antiinflammatorisk effekt, der er påvist i *in vitro* og *in vivo* studier med en række inflammatoriske celler, der er relevante for patofysiologien ved både astma og KOL. I de mononukleære celler i perifert blod hos personer med KOL, blev der set en større antiinflammatorisk virkning i forbindelse med kombinationen af fluticasonfuroat/vilanterol sammenlignet med fluticasonfuroat alene ved koncentrationer opnået med kliniske doser. Den forbedrede antiinflammatoriske virkning af LABA komponenten svarede til den, der blev opnået med andre ICS/LABA kombinationer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Astma

Sikkerheden og virkningen af fluticasonfuroat/vilanterol hos voksne og unge patienter med persisterende astma er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede fase III-studier af forskellig varighed (HZA106827, HZA106829 og HZA106837). Alle patienter havde anvendt et inhalationssteroid (ICS) sammen med eller uden en LABA i mindst 12 uger inden besøg 1. I HZA106837 havde alle patienterne oplevet mindst én eksacerbation, der krævede kortikosteroidbehandling, i året inden besøg 1. HZA106827 var et 12 ugers studie, der vurderede effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] og FF 92 mikrogram [n=205] *versus* placebo [n=203], alle administreret en gang daglig. HZA106829 var et 24

ugers studie, der vurderede effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] og FF 184 mikrogram [n=194], begge administreret en gang daglig, *versus* FP 500 mikrogram to gange daglig [n=195].

I HZA106827/HZA106829 var der 2 sammensatte primære endepunkter for effekt:

1) En ændring i *trough*-FEV₁ (måling af FEV₁ lige før indtagelsen af næste dosis, præ-bronkodilatorisk) i forhold til *baseline*-FEV₁ ved det afsluttende besøg hos alle patienter.

2) En vægtet gennemsnitlig seriemåling af FEV₁ i de første 24 timer efter dosering, udregnet hos en undergruppe af patienter ved afslutningen af behandlingsperioden.

Et sekundært endepunkt var ændring i forhold til *baseline* i procentdelen af 24-timers perioder uden behov for anfaldsmedicin. Dette indgik i power-beregningen. Resultaterne af de primære og vigtigste sekundære endepunkter i disse studier er angivet i tabel 1.

Tabel 1 – Resultat af primære og vigtigste sekundære endepunkter i HZA106827 og HZA106829

Studienr.	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 en gang daglig <i>versus</i> FF 184 en gang daglig	FF/VI 184/22 en gang daglig <i>versus</i> FP 500 to gange daglig	FF/VI 92/22 en gang daglig <i>versus</i> FF 92 en gang daglig	FF/VI 92/22 en gang daglig <i>versus</i> placebo en gang daglig
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i <i>trough</i>-FEV₁ LOCF (Last Observation Carried Forward (sidste observation ekstrapoleret))				
Behandlingsforskel	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-værdi	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % konfidensinterval)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)
Vægtet gennemsnitligt seriemåling af FEV₁ i de første 24 timer efter dosering				
Behandlingsforskel	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-værdi	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % konfidensinterval)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i procentdelen af 24-timers perioder uden anfaldsmedicin				
Behandlingsforskel	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
P-værdi	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % konfidensinterval)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i procentdelen af 24-timers perioder uden symptomer				
Behandlingsforskel	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
P-værdi	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % konfidensinterval)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i ekspiratorisk peak flow om morgenen				
Behandlingsforskel	33,5 l/min.	32,9 l/min.	14,6 l/min.	33,3 l/min.
P-værdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % konfidensinterval)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i ekspiratorisk peak flow om aftenen				
Behandlingsforskel	30,7 l/min.	26,2 l/min.	12,3 l/min.	28,2 l/min.
P-værdi	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % konfidensinterval)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = fluticasonfuroat/vilanterol

HZA106837 var med variabel behandlingstid (fra minimum 24 uger til maksimalt 76 uger, hvor de fleste patienter blev behandlet i mindst 52 uger). I HZA106837 blev patienterne randomiseret til at få enten fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1.009] eller FF 92 mikrogram [n=1.010], begge administreret en gang daglig. I HZA106837 var det primære endepunkt tid til første svære astmaeksacerbation. Svær astmaeksacerbation var defineret som astmaforværring, der krævede brug af systemiske kortikosteroider i mindst 3 dage, hospitalsindlæggelse eller besøg på skadestue på grund af astma, der krævede behandling med systemiske kortikosteroider. Den justerede gennemsnitlige ændring i *trough*-FEV₁ i forhold til *baseline* blev også vurderet som et sekundært endepunkt.

I HZA106837 var risikoen for at opleve svære astmaeksacerbation reduceret med 20 % hos de patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med patienter behandlet med FF 92 mikrogram alene (*hazard ratio* 0,795; $p = 0,036$; 95 % konfidensinterval 0,642; 0,985). Forekomsten af svære astma-eksacerbationer pr. patient pr. år var 0,19 i FF 92 mikrogram-gruppen (ca. 1 hvert 5. år) og 0,14 i gruppen med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (ca. 1 hvert 7. år). Forholdet mellem forekomsten af eksacerbationer med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram *versus* FF 92 mikrogram var 0,755 (95 % konfidensinterval 0,603; 0,945). Dette repræsenterer en reduktion på 25 % i forekomsten af svære astmaeksacerbationer hos de patienter, der blev behandlet med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram ($p=0,014$). Den bronkodilaterende effekt af fluticasonfuroat/vilanterol over 24 timer var konstant igennem hele behandlingsperioden på et år uden tegn på nedsat effekt (ingen taktyfyllaksi). Fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram udviste konsekvent forbedringer på 83 ml til 95 ml i *trough*-FEV₁ ved uge 12, 36 og 52 og endepunktet sammenlignet med FF 92 mikrogram ($p < 0,001$; 95 % konfidensinterval 52;126 ml ved endepunktet). 44 % af patienterne i den gruppe, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, var velkontrollerede (ACQ7 $\leq 0,75$) ved afslutningen af behandlingen sammenlignet med 36 % af patienterne i den gruppe, der fik FF 92 mikrogram ($p < 0,001$; 95 % konfidensinterval 1,23; 1,82).

Studier versus kombinationer af salmeterol/fluticasonpropionat

I et 24-ugers studie (HZA113091) med voksne og unge patienter med ukontrolleret persisterende astma blev der påvist forbedringer i lungefunktionen i forhold til *baseline* med både fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram indgivet en gang daglig om aftenen og salmeterol/FP 50/250 mikrogram indgivet to gange daglig. Gennemsnitlig stigning (justeret) i FEV₁ over 24 timer på 341 ml (fluticasonfuroat/vilanterol) og 377 ml (salmeterol/FP) i forhold til vægtet gennemsnitligt FEV₁ (0-24 timer) ved *baseline* viser en forbedring af lungefunktionen over 24 timer for begge behandlinger. Den justerede gennemsnitlige behandlingsforskel på -37 ml imellem grupperne var ikke statistisk signifikant ($p = 0,162$). Patienterne i fluticasonfuroat/vilanterol-gruppen opnåede en gennemsnitlig ændring i *trough*-FEV₁ (udregnet vha. mindste kvadraters metode) fra *baseline* på 281 ml, og patienterne i salmeterol/FP-gruppen en ændring på 300 ml (forskellen i justeret gennemsnit på -19 ml (95 % konfidensinterval -0,073;0,034) var ikke statistisk signifikant ($p=0,485$)).

Et randomiseret, dobbeltblindet, 24-ugers studie med parallelle grupper (201378) blev udført for at demonstrere non-inferioritet (ved anvendelse af en margin på -100 ml for *trough*-FEV₁) af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gang daglig overfor salmeterol/FP 50/250 mikrogram givet to gange daglig hos voksne og unge, hvis astma var velkontrolleret efter 4 ugers behandling med open-label salmeterol/FP 50/250 mikrogram givet to gange daglig ($n=1504$). Patienter randomiseret til FF/VI givet en gang daglig vedligeholdte lungefunktion, sammenlignelig med patienter randomiseret til salmeterol/FP givet to gange daglig [forskel i *trough*-FEV₁-værdien på +19 ml (95 % konfidensinterval -11;49)].

Der er ikke udført sammenlignende studier *versus* salmeterol/FP eller andre ICS/LABA-kombinationer, der sammenligner effekten på astmaeksacerbationer.

Monoterapi med fluticasonfuroat

Sikkerheden og virkningen af FF 92 mikrogram en gang daglig [$n=114$] og FP 250 mikrogram to gange daglig [$n=114$] *versus* placebo [$n=115$] hos voksne og unge patienter med persisterende astma er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed (FFA112059). Alle patienter skulle have været på en stabil dosis af ICS i mindst 4 uger inden besøg 1 (screeningsbesøg), og det var ikke tilladt at anvende LABA i 4 uger inden besøg 1. Det primære endepunkt for effekt var ændring i forhold til *baseline* i *trough*-FEV₁ (måling af FEV₁ lige før indtagelsen af næste dosis, præ-bronkodilatorisk) ved klinikbesøget ved afslutningen af behandlingsperioden. Ændring i forhold til *baseline* i procentdelen af 24-timers perioder uden behov for anfaldsmedicin, under den 24 ugers lange behandlingsperiode, udgjorde et styrket sekundært endepunkt. Ved uge 24 havde gruppen behandlet med FF og FP øget *trough*-FEV₁ med henholdsvis 146 ml (95 % konfidensinterval 36; 257 ml; $p = 0,009$) og 145 ml (95 % konfidensinterval 33; 257 ml; $p = 0,011$) sammenlignet med placebo. FF og FP øgede procentdelen af 24-timers perioder uden

anfaldsmedicin med henholdsvis 14,8 % (95 % konfidensinterval 6,9; 22,7; $p < 0,001$) og 17,9 % (95 % konfidensinterval 10,0; 25,7; $p < 0,001$) *versus* placebo.

Allergenbelastningsstudie

Den bronkoprotektive effekt af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på tidligt og sent astmatisk respons på inhaleret allergen blev undersøgt hos patienter med let astma i et placebokontrolleret, fire gange overkrydsningsstudie med gentagen dosering (HZA113126). Patienterne blev randomiseret til at få fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo en gang daglig i 21 dage efterfulgt af allergeneksponering 1 time efter den sidste dosis. Allergenet var husstøvmide, katteskæl eller birkepollen, der blev valgt på baggrund af en individuel screeningtest. Serielle FEV₁-målinger blev sammenlignet med de værdier, der blev målt inden allergeneksponering efter inhalation af saltvandsopløsning (*baseline*). Overordnet blev den største effekt på tidligt astmatisk respons set med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram sammenlignet med FF 92 mikrogram eller vilanterol 22 mikrogram alene. Både fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og FF 92 mikrogram ophævede stort set det sene astmatiske respons sammenlignet med vilanterol alene. Fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram medførte signifikant større beskyttelse mod allergeninduceret bronkial hyperreaktivitet sammenlignet med monoterapi med FF og vilanterol, målt ved metacholintest på dag 22.

Bronkoprotektivt og HPA-akse virkningsstudie

Virkningerne af FF versus FP eller budesonid (BUD) på bronkoprotektivitet og HPA-aksen blev undersøgt i et placebokontrolleret, overkrydsningsstudie med eskalerende gentagne doser (203162) hos 54 voksne med astma i anamnesen, karakteriseret ved hyperreagerende luftveje og FEV₁ ≥ 65 % af forventet. Patienterne blev randomiseret til en eller to behandlingsperioder, bestående af fem 7-dages dosis-eskaleringsfaser af FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogram/dag), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 mikrogram/dag), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mikrogram/dag) eller placebo. Bronkoprotektivitet målt ved luftvejshyperresponsivitet over for adenosin-5'-monophosphat (AMP) eksponering (provokationskoncentration som forårsager ≥ 20 % fald i FEV₁ [AMP PC20]) og 24 timers vægtet gennemsnitlig plasmakortisol blev vurderet efter hver dosis-eskaleringsfase.

På tværs af de terapeutiske dosisområder for astma var AMP PC20 (mg/ml) og kortisol suppression (%) værdierne henholdsvis: 81 til 116 mg/ml og 7 % til 14 % for FF (100 til 200 mikrogram/dag), 20 til 76 mg/ml og 7 % til 50 % for FP (200 til 2.000 mikrogram/dag) og 24 til 54 mg/ml og 13 % til 44 % for BUD (400 til 1.600 mikrogram/dag).

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Det kliniske udviklingsprogram vedrørende KOL omfattede et 12-ugers (HZC113107), to 6-måneders (HZC112206, HZC112207), to 1-års (HZC102970, HZC102871) og et >1 års studie (SUMMIT). Disse var randomiserede, kontrollerede studier gennemført hos patienter med en klinisk KOL-diagnose. Disse studier omfattede måling af lungefunktion, dyspnø og moderate og svære eksacerbationer.

6-måneders studier

HZC112206 og HZC112207 var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelgruppestudier af 24 ugers varighed, der sammenlignede effekten af kombinationen i forhold til vilanterol og FF alene og placebo. I HZC112206 blev effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram [n=206] og fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=206] sammenlignet med FF 92 mikrogram [n=206], vilanterol 22 mikrogram [n=205] og placebo [n=207], alle administreret en gang daglig. I HZC112207 blev effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=204] og fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=205] sammenlignet med FF 92 mikrogram [n=204], FF 184 mikrogram [n=203], vilanterol 22 mikrogram [n=203] og placebo [n=205], alle administreret en gang daglig.

Alle patienter skulle have en rygeanamnese på mindst 10 pakkeår, en FEV₁/FVC-ratio efter salbutamol under eller lig med 0,70, et FEV₁ efter salbutamol under eller lig med 70 % af forventet værdi og en dyspnø-score

≥ 2 på *Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale* (skala 0-4) ved screening. Ved screeningen var den gennemsnitlige præ-bronkodilatoriske FEV₁-værdi 42,6 % og 43,6 % af den forventede værdi, og den gennemsnitlige reversibilitet var 15,9 % og 12,0 % i henholdsvis HZC112206 og HZC112207. De sammensatte primære endepunkter for begge studier var vægtet gennemsnitligt FEV₁ i de første 4 timer efter dosering på dag 168 og ændring i forhold til *baseline* i *trough*-FEV₁ inden dosering på dag 169.

I en samlet analyse af begge studier blev der set klinisk relevante forbedringer af lungefunktionen med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram. På dag 169 blev der set en stigning i den justerede gennemsnitlige *trough*-FEV₁ på 129 ml (95 % konfidensinterval 91;167 ml; $p < 0,001$) med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og på 83 ml (95 % konfidensinterval 46;121 ml; $p < 0,001$) med vilanterol sammenlignet med placebo. Fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram øgede *trough*-FEV₁ med 46 ml sammenlignet med vilanterol (95 % konfidensinterval 8; 83 ml; $p = 0,017$). På dag 168 blev der set en stigning i den justerede gennemsnitlig vægtet FEV₁ over de første 4 timer på 193 ml (95 % konfidensinterval 156; 230 ml; $p < 0,001$) med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og 145 ml (95 % konfidensinterval 108; 181 ml; $p < 0,001$) med vilanterol sammenlignet med placebo. Fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram øgede den justerede gennemsnitlig vægtet FEV₁ i de første 4 timer med 148 ml sammenlignet med FF alene (95 % konfidensinterval 112; 184 ml; $p < 0,001$).

12-måneders studier

HZC102970 og HZC102871 var randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe-studier af 52 ugers varighed, der sammenlignede effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, fluticasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram, alle blev administreret en gang daglig. Effektmål var: Den årlige rate af moderate/svære eksacerbationer hos patienter med KOL med en rygeanamnese på mindst 10 pakkeår, en FEV₁/FVC-ratio under eller lig med 0,70 efter salbutamol og FEV₁ efter salbutamol under eller lig med 70 % af den forventede værdi samt ≥ 1 dokumenteret KOL-eksacerbation, der krævede antibiotika og/eller orale kortikosteroider eller indlæggelse i løbet af de 12 måneder, der gik forud for besøg 1. Det primære endepunkt var årlig rate af moderate og svære eksacerbationer. Moderate/svære eksacerbationer var defineret som symptomforværring, der krævede behandling med orale kortikosteroider og/eller antibiotika eller hospitalsindlæggelse. I begge studier var der en 4-ugers indkøringsperiode, hvor alle patienterne åbent fik salmeterol/FP 50/250 mikrogram to gange daglig for at standardisere KOL-behandlingen og for at stabilisere sygdommen inden randomisering til blindet studiemedicin i 52 uger. Inden indkøringsperioden fik patienterne seponeret tidligere KOL-medicin, bortset fra korttidsvirkende bronkodilatorer. Samtidig brug af inhalerede langtidsvirkende bronkodilatorer (beta₂-agonister og antikolinergika), kombinationspræparater med ipratropium/salbutamol, orale beta₂-agonister og theophyllinpræparater var ikke tilladt i behandlingsperioden. Orale kortikosteroider og antibiotika var tilladte til akut behandling af KOL-eksacerbationer i henhold til specifikke retningslinjer vedrørende brugen. Patienterne anvendte salbutamol efter behov igennem studierne.

Resultaterne fra begge studier viste, at behandling med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en gang daglig resulterede i en lavere årlig rate af moderate/svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med vilanterol (tabel 2).

Tabel 2: Analyse af eksacerbationsrater efter 12 måneders behandling

Endepunkt	HZC102970		HZC102871		HZC102970 og HZC102871 samlet	
	Vilanterol (n=409)	Fluticason-furoat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	Fluticason-furoat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	Fluticason-furoat/vilanterol 92/22 (n=806)
Moderate og svære eksacerbationer						
Justeret gennemsnitlig årlig rate	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Ratio <i>versus</i> VI 95 %		0,79		0,66		0,73
Konfidensinterval		(0,64; 0,97)		(0,54; 0,81)		(0,63; 0,84)
P-værdi		0,024		< 0,001		< 0,001
Reduktion i % (95 % konfidensinterval)		21 (3; 36)		34 (19; 46)		27 (16; 37)
Absolut forskel i antal pr. år <i>versus</i> VI (95 % konfidensinterval)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Tid til første eksacerbation: Hazard ratio (95 % konfidensinterval)		0,80 (0,66; 0,99)		0,72 (0,59; 0,89)		0,76 (0,66; 0,88)
Risikoreduktion i %		20		28		24
P-værdi		0,036		0,002		p < 0,001

I en samlet analyse af HZC102970 og HZC102871 ved uge 52 blev der ved sammenligning af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram *versus* vilanterol 22 mikrogram set en forbedring i justeret gennemsnitligt *trough*-FEV₁ (42 ml; 95 % konfidensinterval 19-64 ml; p < 0,001). Den 24 timers bronkodilaterende effekt af fluticasonfuroat/vilanterol blev opretholdt fra første dosis og igennem hele behandlingsperioden på et år uden tegn på nedsat effekt (ingen takyfylaksi).

På tværs af de to studier var der samlet set 2.009 (62 %) af patienterne, der havde kardiovaskulære hændelser i anamnesen eller risikofaktorer herfor ved screeningen. Forekomsten af kardiovaskulære hændelser i anamnesen/risikofaktorer var ens på tværs af behandlingsgrupperne, hvor patienterne oftest led af hypertension (46 %) efterfulgt af hyperkolesterolemie (29 %) og diabetes mellitus (12 %). I denne undergruppe af patienter blev der set den samme effekt på reduktion af moderate og svære eksacerbationer som i den samlede population. Hos patienter med kardiovaskulære hændelser i anamnesen/risikofaktorer resulterede fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram i en signifikant lavere årlig rate af moderate/svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med vilanterol (justerede gennemsnitlige årlige rater på henholdsvis 0,83 og 1,18; 30 % reduktion (95 % konfidensinterval 16-42 %; p < 0,001)). Også i denne undergruppe blev der set forbedringer i justeret gennemsnitligt *trough*-FEV₁ (44 ml, 95 % konfidensinterval 15-73 ml; p=0,003) ved uge 52, når fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram blev sammenlignet med vilanterol 22 mikrogram.

Studier > 1 års varighed

SUMMIT var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie med 16.485 personer, der undersøgte effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på overlevelsen sammenlignet med placebo. Det primære endepunkt var total mortalitet. Et sekundært endepunkt var en sammensætning af kardiovaskulære

hændelser (kardiovaskulære dødsfald under behandling, myokardieinfarkt, slagtilfælde, ustabil angina, eller forbigående iskæmisk anfald).

Inden randomisering blev personerne bedt om at afbryde behandling med tidligere KOL medicin, der blev anvendt ved baseline, dette omfattede langtidsvirkende bronkodilatorer samt inhalerede kortikosteroider (28 %), langtidsvirkende bronkodilatorer alene (11 %) og inhalerede kortikosteroider alene (4 %).

Personerne blev derefter randomiseret til at få enten fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram fluticasonfuroat 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram, eller placebo, og de blev i gennemsnit behandlet i 1,7 år (SD = 0,9 år).

Personerne havde moderat KOL (gennemsnitlig procent post-bronkodilatator screening FEV₁ på 60 % [SD = 6 %], og en fortid med, eller en øget risiko for kardiovaskulær sygdom. I de 12 måneder forud for studiet, rapporterede 61 % af personerne ingen KOL eksacerbationer og 39 % af personerne rapporterede \geq moderat/svær KOL eksacerbation.

Total mortalitet var: fluticasonfuroat/vilanterol, 6,0 %; placebo, 6,7 %; fluticasonfuroat, 6,1 %; vilanterol, 6,4 %. Forekomst justeret for eksponering for total mortalitet pr. 100 patienter/år (%/år) var: fluticasonfuroat/vilanterol, 3,1 %/år; placebo, 3,5 %/år; fluticasonfuroat, 3,2 %/år; og vilanterol, 3,4 %/år. Risiko for mortalitet med fluticasonfuroat/vilanterol var ikke signifikant forskellig sammenlignet med placebo (HR 0,88; 95 % CI: 0,74-1,04; p = 0,137), fluticasonfuroat (HR 0,96; 95 % CI: 0,81-1,15; p = 0,681) eller vilanterol (HR 0,91; 95 % CI: 0,77-1,09; p = 0,299).

Risikoen for sammensatte kardiovaskulære hændelser med fluticasonfuroat/vilanterol var ikke signifikant forskellig sammenlignet med placebo (HR 0,93; 95 % CI: 0,75 til 1,14), fluticasonfuroat (HR 1,03; 95 % CI 0,83 til 1,28) eller vilanterol (HR 0,94; 95 % CI 0,76 til 1,16).

Studier versus kombinationer af salmeterol/fluticasonpropionat

I et 12-ugers studie (HZC113107) med KOL-patienter behandlet med både fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram indgivet en gang daglig om morgenen og salmeterol/FP 50/500 mikrogram indgivet to gange daglig blev der set forbedringer i lungefunktionen i forhold til *baseline*. Ved begge behandlinger blev der set en forbedret lungefunktion over 24 timer målt ved 24 timers justeret gennemsnitlig stigning i vægnet gennemsnitligt FEV₁ på 130 ml (fluticasonfuroat/vilanterol) og 108 ml (salmeterol/FP) i forhold til *baseline*. Den justerede gennemsnitlige behandlingsforskel på 22 ml (95 % konfidensinterval -18; 63) mellem grupperne var ikke statistisk signifikant (p=0,282).

Den justerede gennemsnitlige ændring i *trough*-FEV₁ på dag 85 i forhold til *baseline* var 111 ml i fluticasonfuroat/vilanterol-gruppen og 88 ml i salmeterol/FP-gruppen. Forskellen på 23 ml (95 % konfidensinterval -20; 66) mellem de to behandlingsgrupper var ikke klinisk relevant eller statistisk signifikant (p=0,294).

Der er ikke gennemført sammenlignende studier *versus* salmeterol/FP eller andre bronkodilatorer, der sammenligner effekten på KOL-eksacerbationer.

Pædiatrisk population

Astma

Virkning og sikkerhed af fluticasonfuroat (FF)/vilanterol (VI) administreret én gang dagligt sammenlignet med FF administreret én gang dagligt til behandling af astma hos pædiatriske patienter i alderen 5-11 år blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, multicenter klinisk studie af 24 ugers varighed og 1 uges opfølgingsperiode (HZA107116) med 673 patienter med ukontrolleret astma, som fik behandling med inhalerede kortikosteroider.

Alle patienter var i fast astmabehandling [korttidsvirkende beta-agonist eller korttidsvirkende muskarinantagonist-inhalator plus inhaleret kortikosteroid (ICS)] i mindst 4 uger før besøg 1. Patienterne var symptomatiske (dvs. vedvarende ukontrollerede) på deres eksisterende astmabehandling.

Patienterne blev behandlet med fluticasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram (337 patienter) eller fluticasonfuroat 46 mikrogram (336 patienter). To patienter, én i hver gruppe, kunne ikke vurderes for virkning.

Det primære endepunkt var ændring i præ-dosis (dvs. *trough*) ekspiratorisk morgen peak flow (PEF) i gennemsnit over uge 1 til 12 af behandlingsperioden i forhold til *baseline*, registreret dagligt via elektronisk patientdagbog (forskel mellem FF/VI kombination og FF). Ændring i forhold til *baseline* i procentdelen af 24-timers perioder uden symptomer over uge 1 til 12 af behandlingsperioden var et vigtigt sekundært endepunkt for populationen på 5-11 år. Der var ingen forskel i virkningen mellem FF/VI 46/22 mikrogram og FF 46 mikrogram (tabel 3). Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer under dette studie.

Table 3: Resultat af primære og vigtigste sekundære endepunkter i HZA107116

Uge 1 til 12	Fluticasonfuroat/Vilanterol* n=336	Fluticasonfuroat* n=335
Primære endepunkt		
Ændring i forhold til <i>baseline</i> morgen PEF (l/min)		
LS Gennemsnitlig ændring (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Behandlingsforskel (FF/VI vs FF) (95 % CI), p-værdi	3,2 (-2,0, 8,4), p=0,228	
Vigtigste sekundære endepunkter		
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i procent af 24-timers perioder uden anfaldsmedicin		
LS Gennemsnitlig ændring (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Behandlingsforskel (FF/VI vs FF) (95 % CI), p-værdi	1,3 (-3,6, 6,2), p=0,614	

*Patienter fik FF/VI 46/22 mikrogram OD vs FF 46 mikrogram OD

OD = En gang daglig, LS = udregnet vha. mindste kvadraters metode, SE = standardfejl, CI = konfidensinterval, n = antal af patienter i analysen (Samlet ITT: 337 for FF/VI og 336 for FF)

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Revinty Ellipta i alle undergrupper af den pædiatriske population ved indikationen KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed for fluticasonfuroat og vilanterol, administreret i kombination som inhalation, var i gennemsnit henholdsvis 15,2 % og 27,3 %. Den orale biotilgængelighed for både fluticasonfuroat og vilanterol var lav, i gennemsnit henholdsvis 1,26 % og < 2 %. Som konsekvens af denne lave orale biotilgængelighed kan den systemiske eksponering af fluticasonfuroat og vilanterol efter inhalation primært tilskrives absorption af en del af den dosis, der leveres til lungerne.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles både fluticasonfuroat og vilanterol i stor udstrækning med et gennemsnitligt distributionsvolumen ved *steady state* på henholdsvis 661 l og 165 l. Både fluticasonfuroat og vilanterol har lav binding til de røde blodlegemer. *In vitro* human plasmaproteinbinding af fluticasonfuroat og vilanterol var høj: I gennemsnit henholdsvis > 99,6 % og 93,9 %. Der var ingen reduktion i plasmaproteinbindingen *in vitro* hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Fluticasonfuroat og vilanterol er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Det anses dog for usandsynligt, at samtidig administration af fluticasonfuroat/vilanterol og P-gp-hæmmere vil ændre den systemiske eksponering af fluticasonfuroat eller vilanterol, da begge molekyler absorberes godt.

Biotransformation

Baseret på *in vitro*-data metaboliseres både fluticasonfuroat og vilanterol primært via CYP3A4 hos mennesker.

Fluticasonfuroat metaboliseres primært ved hydrolyse af S-fluorometylkarbotioat-gruppen til metabolitter med signifikant reduceret kortikosteroid-aktivitet. Vilanterol metaboliseres primært via O-dealkylering til en række metabolitter med signifikant lavere β_1 - og β_2 -agonist-aktivitet.

Elimination

Efter oral administration hos mennesker blev fluticasonfuroat primært elimineret via metabolisering. Metabolitterne blev næsten udelukkende udskilt med fæces, og < 1 % af den genfundne radioaktive dosis blev udskilt via urinen.

I et klinisk studie med oral administration af radioaktivt mærket vilanterol blev vilanterol hovedsageligt elimineret via metabolisering med efterfølgende udskillelse af metabolitter i urin og fæces med henholdsvis ca. 70 % og 30 %. Den tilsyneladende halveringstid for eliminationen af vilanterol i plasma efter en enkelt administration af inhaleret fluticasonfuroat/vilanterol var i gennemsnit 2,5 timer. Den effektive halveringstid for akkumulering af vilanterol, bestemt efter inhalation af gentagne doser af vilanterol 25 mikrogram, er 16,0 timer hos patienter med astma og 21,3 timer hos patienter med KOL.

Pædiatrisk population

Der findes ingen anbefalinger vedrørende dosisændringer til unge (på 12 år og derover).

Farmakokinetikken, sikkerheden og virkningen af fluticasonfuroat/vilanterol er blevet undersøgt hos børn mellem 5 og 11 år, men der kan ikke gives nogen anbefaling om en dosering (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken, sikkerheden og virkningen af fluticasonfuroat/vilanterol hos børn under 5 år er endnu ikke klarlagt.

Særlige populationer

Ældre

Alderens indvirkning på farmakokinetikken af fluticasonfuroat og vilanterol er blevet undersøgt i fase III-studier med KOL- og astma patienter. Der var ingen evidens for, at alder (12 til 84 år) påvirker farmakokinetikken af fluticasonfuroat og vilanterol hos patienter med astma.

Der var ingen evidens for, at alder påvirker farmakokinetikken af fluticasonfuroat hos patienter med KOL, hvorimod der blev set en stigning (37 %) i AUC₍₀₋₂₄₎ af vilanterol i det observerede aldersinterval fra 41 til 84 år. Hos en ældre patient (på 84 år) med lav legemsvægt (35 kg) forventes AUC₍₀₋₂₄₎ af vilanterol at være 35 % højere end den generelle population (KOL-patienter på 60 år med en legemsvægt på 70 kg), hvorimod C_{max} var uændret. Disse forskelle har sandsynligvis ikke klinisk relevans.

Der findes ingen anbefalinger vedrørende dosisændringer til ældre astma- og KOL-patienter.

Nedsat nyrefunktion

Et klinisk farmakologisk studie med fluticasonfuroat/vilanterol viste, at svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) ikke resulterede i signifikant større eksponering af fluticasonfuroat eller vilanterol eller i en mere udtalt systemisk virkning af kortikosteroid eller beta₂-agonist end hos raske personer.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Effekten af hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med leverinsufficiens (Child-Pugh A, B eller C) blev der efter gentagen dosering af fluticasonfuroat/vilanterol i 7 dage set en stigning i systemisk eksponering af fluticasonfuroat (op til 3 gange større målt ved $AUC_{(0-24)}$) sammenlignet med raske personer. Den øgede systemiske eksponering af fluticasonfuroat hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh B; fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) var forbundet med serumkortisolniveauer, der i gennemsnit var 34 % lavere end hos raske personer. Den dosis-normaliserede systemiske eksponering af fluticasonfuroat var ens hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C).

Efter gentagen dosering af fluticasonfuroat/vilanterol i 7 dage var der ingen signifikant stigning i den systemiske eksponering af vilanterol (C_{max} og AUC) hos patienter med let, moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh A, B eller C).

Der var ingen klinisk relevant effekt af fluticasonfuroat/vilanterol-kombinationen på beta-adrenerge systemiske måleobjekter (hjerterefrekvens eller serumkalium) hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (22 mikrogram vilanterol) eller svær leverinsufficiens (12,5 mikrogram vilanterol) sammenlignet med raske personer.

Andre særlige populationer

Hos østasiatiske, japanske og sydøstasiatiske patienter (12-13 % af patienterne i studierne) med astma var estimerne af fluticasonfuroat $AUC_{(0-24)}$ i gennemsnit 33-53 % højere sammenlignet med andre etniske grupper. Der var dog ingen evidens for, at den højere systemiske eksponering i denne population var forbundet med større effekt på urinudskillelsen af kortisol over 24 timer. I gennemsnit forventes det, at vilanterol- C_{max} vil være 220-287 % højere hos patienter af asiatisk herkomst sammenlignet med patienter fra andre etniske grupper, hvorimod $AUC_{(0-24)}$ forventes at være på samme niveau. Der var dog ingen evidens for, at det forhøjede vilanterol- C_{max} havde klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen.

Hos patienter med KOL var estimerne af fluticasonfuroat $AUC_{(0-24)}$ i gennemsnit 23-30 % højere hos østasiatiske, japanske og sydøstasiatiske patienter (13-14 % af patienterne i studierne) sammenlignet med kaukasiere. Der var dog ingen evidens for, at den højere systemiske eksponering i denne population var forbundet med større effekt på urinudskillelsen af kortisol over 24 timer. Race havde ingen indvirkning på estimerne af de farmakokinetiske parametre for vilanterol hos KOL-patienter.

Køn, vægt og BMI

Der var ingen evidens for, at køn, vægt eller BMI (body mass index) påvirker farmakokinetikken af fluticasonfuroat, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-data med 1.213 patienter med astma (712 kvinder) og 1.225 patienter med KOL (392 kvinder).

Der var ingen evidens for, at køn, vægt eller BMI påvirker farmakokinetikken af vilanterol, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse med 856 patienter med astma (500 kvinder) og 1.091 patienter med KOL (340 kvinder).

Dosisjustering på baggrund af køn, vægt eller BMI er ikke nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De farmakologiske og toksikologiske effekter, der blev set med fluticasonfuroat eller vilanterol i non-kliniske studier, var typisk de samme, som normalt ses med henholdsvis glukokortikoider og beta₂-agonister. Administration af fluticasonfuroat i kombination med vilanterol resulterede ikke i signifikant ny toksicitet.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat var ikke genotoksisk i en række standardstudier og ikke karcinogent ved livslang inhalationsbehandling hos rotter og mus ved eksponeringer, der svarer til dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Vilanteroltrifenatat

I genetiske toksicitetsstudier var vilanterol (som alfa-phenylcinnamat) og triphenyleddikesyre ikke genotoksiske, hvilket indikerer, at vilanterol (som trifenatat) ikke udgør nogen genotoksisk fare for mennesker.

I overensstemmelse med resultater med andre beta₂-agonister viste livstidsstudier med inhaleret vilanteroltrifenatat proliferative effekter i reproduktionskanalen hos hunrotter og hunmus og i hypofysen hos rotter. Der var ingen stigning i forekomsten af tumorer hos rotter eller mus ved eksponeringer, der var henholdsvis 1,2 eller 30 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Tokscitet for reproduktion og udvikling

Fluticasonfuroat

De effekter, der blev set efter inhalation af fluticasonfuroat i kombination med vilanterol hos rotter, var de samme som dem, der blev set med fluticasonfuroat alene.

Fluticasonfuroat var ikke teratogent hos rotter eller kaniner, men forsinkede udviklingen hos rotter og medførte abort hos kaniner ved maternelt toksiske doser. Der var ingen effekt på udviklingen hos rotter ved eksponeringer, der var ca. 3 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat var ikke teratogent hos rotter. I inhalationsstudier med kaniner medførte vilanteroltrifenatat effekter, der lignede de effekter, der ses med andre beta₂-agonister (ganespalte, åbne øjenlåg, sammenvoksning ved sternum og abnormt bøjede lemmer/malrotation). Ved subkutan indgift var der ingen effekter ved eksponeringer, der var 84 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Hverken fluticasonfuroat eller vilanteroltrifenatat havde nogen negative virkninger på fertiliteten eller den præ- og postnatale udvikling hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

Holdbarhed efter anbrud af bakken: 6 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den ligge ved stuetemperatur i mindst én time før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Datoen for, hvornår inhalatoren skal kasseres, skal angives på etiketten i det dertil beregnede felt. Datoen skal noteres, så snart inhalatoren er taget ud af bakken.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ellipta inhalatoren er lysegrå med en gul beskyttelsehætte over mundstykket og en dosistæller. Den er pakket i en bakke af laminatfolie, der indeholder en silica-gel tørrepose. Bakken er forseglet med et afriveligt folielåg.

Inhalatoren består af flere komponenter i polypropylen, højdensitetspolyethylen, polyoxymethylen, polybutylenterephthalat, acrylnitril-butadien-styren, polycarbonat og rustfrit stål.

Inhalatoren indeholder to laminerede aluminiumsfolie-blisterstrips med enten 14 eller 30 doser (14 eller 30 dages forbrug).

Pakningsstørrelser med inhalator med 14 eller 30 doser. Multipakning med 3 inhalatorer med hver 30 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. maj 2014
Dato for seneste fornyelse: 26. juli 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt inhalation leverer en afgivet dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 184 mikrogram fluticasonfuroat (FF) og 22 mikrogram vilanterol (VI) (som trifenatat). Dette svarer til en afdelt dosis på 200 mikrogram fluticasonfuroat og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver afgivet dosis indeholder ca. 25 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt

Hvidt pulver i en lysegrå inhalator (Ellipta) med en gul beskyttelseshætte over mundstykket og en dosistæller.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Astma

Revinty Ellipta er indiceret til behandling af astma hos voksne og unge på 12 år og derover, hvor behandling med et kombinationspræparat (langtidsvirkende beta₂-agonist og inhalationssteroid) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er tilstrækkelig kontrolleret på inhalationssteroid og korttidsvirkende beta₂-agonist ved behov.
- hos patienter, der allerede er tilstrækkelig kontrolleret på både inhalationssteroid og langtidsvirkende beta₂-agonist.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Astma

Astmapatienter bør behandles med den styrke af Revinty Ellipta, der indeholder den dosis fluticasonfuroat (FF), der passer til patientens sværhedsgrad af sygdommen. Lægen skal være opmærksom på, at hos patienter med astma er 100 mikrogram fluticasonfuroat (FF) én gang dagligt omtrent ækvivalent med 250 mg fluticasonpropionat (FP) to gange dagligt, mens 200 mikrogram FF én gang dagligt omtrent er ækvivalent med 500 mikrogram FP to gange dagligt, hos patienter med astma.

Voksne og unge i alderen 12 år og derover

En startdosis med én inhalation en gang dagligt af Revinty Ellipta 92/22 mikrogram kan overvejes hos voksne og unge på 12 år og derover, der har behov for en lav til middel dosis inhalationssteroid i kombination med en langtidsvirkende beta₂-agonist. Hvis patienten ikke er velkontrolleret på Revinty Ellipta 92/22 mikrogram, kan dosis øges til 184/22 mikrogram, der kan give en yderligere forbedring af astmakontrollen.

Patienterne skal jævnligt kontrolleres af en læge/sygeplejerske, så den styrke fluticasonfuroat/vilanterol, de får, forbliver optimal, og kun ændres efter lægens anvisning. Dosis skal titreres til laveste dosis, der giver effektiv symptomkontrol.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram bør overvejes hos voksne og unge på 12 og derover, der har brug for en højere dosis inhalationssteroid i kombination med en langtidsvirkende beta₂-agonist.

Patienten oplever normalt en forbedring af lungefunktionen i løbet af 15 minutter efter inhalation af Revinty Ellipta. Patienten bør dog informeres om, at regelmæssig daglig brug er nødvendig for at kontrollere astmasymptomerne, og at brugen skal fortsætte, selv når patienten ikke har symptomer.

Hvis der opstår symptomer i perioden mellem doserne, bør en korttidsvirkende beta₂-agonist inhaleres for akut lindring.

Den anbefalede maksimale dosis er Revinty Ellipta 184/22 mikrogram én gang dagligt.

Børn under 12 år

Sikkerhed og virkning af Revinty Ellipta hos børn med astma under 12 år er ikke klarlagt. Revinty Ellipta bør ikke anvendes til børn under 12 år. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig i denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Studier med personer med let, moderat og svær leverinsufficiens viste en stigning i den systemiske eksponering af fluticasonfuroat (både C_{max} og AUC) (se pkt. 5.2).

Der skal udvises forsigtighed ved dosering til patienter med leverinsufficiens, da de kan have en øget risiko for systemiske bivirkninger ved behandling med kortikosteroider.

Den maksimale dosis til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens er 92/22 mikrogram (se pkt. 4.4).

Administration

Revinty Ellipta er kun beregnet til oral inhalation.

Den skal administreres på samme tidspunkt hver dag.

Den endelige beslutning om, hvorvidt der skal doseres om aftenen eller om morgenen, bør træffes af lægen.

Efter inhalation skal patienten skylle munden med vand uden at synke det.

Hvis patienten glemmer en dosis, skal den næste dosis tages på det sædvanlige tidspunkt dagen efter.

Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den ligge ved stuetemperatur i mindst en time før brug.

Det er ikke nødvendigt at kontrollere, om inhalatoren virker korrekt, før den anvendes første gang, eller på anden måde at klargøre den til brug. Den trinvise brugervejledning skal følges.

Ellipta-inhalatoren er pakket i en bakke, der indeholder en pose med tørremiddel for at beskytte mod fugt. Posen med tørremiddel skal kasseres, og må ikke åbnes, spises eller inhaleres.

Patienten skal rådes til først at åbne bakken, når han eller hun er klar til at inhalere en dosis.

Inhalatoren vil være i "lukket" position, når den tages ud af den forseglede bakke. På inhalatorens etiket er et felt, hvor datoen for "Kasseres senest" skal angives. Datoen "Kasseres senest" er 6 uger efter den dag, hvor bakken åbnes. Efter denne dato må inhalatoren ikke længere anvendes. Bakken kan kasseres efter åbning.

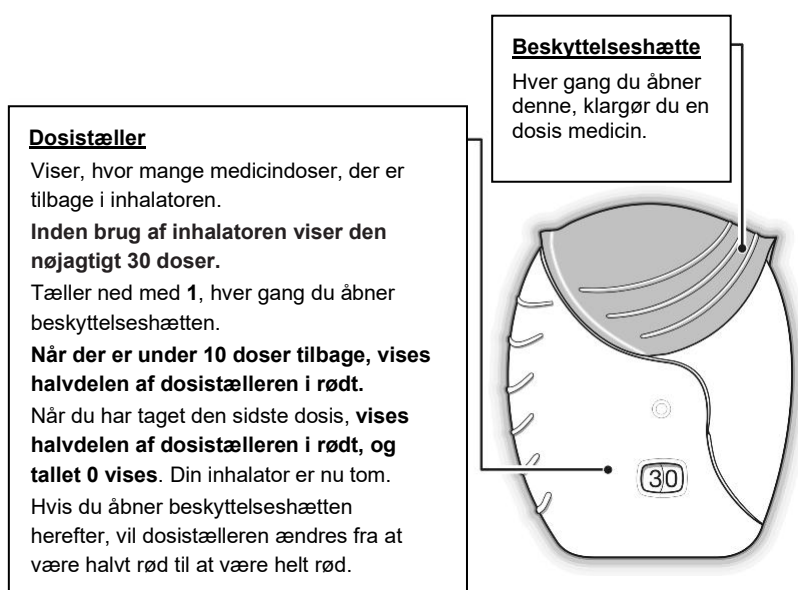
Den trinvis brugervejledning, der er vist nedenfor for Ellipta-inhalatoren med 30 doser (30 dages forbrug), gælder også for Ellipta-inhalatoren med 14 doser (14 dages forbrug).

Brugervejledning

1. Læs dette, inden du starter

Hvis beskyttelseshætten på inhalatoren åbnes og lukkes, uden at medicinen inhaleres, vil dosis gå tabt. En dosis, der er gået tabt, vil blive tilbageholdt i inhalatoren, men den vil ikke længere være tilgængelig til inhalation.

Det er ikke muligt ved et tilfælde at komme til at tage for meget medicin eller tage en dobbelt dosis i én inhalation.



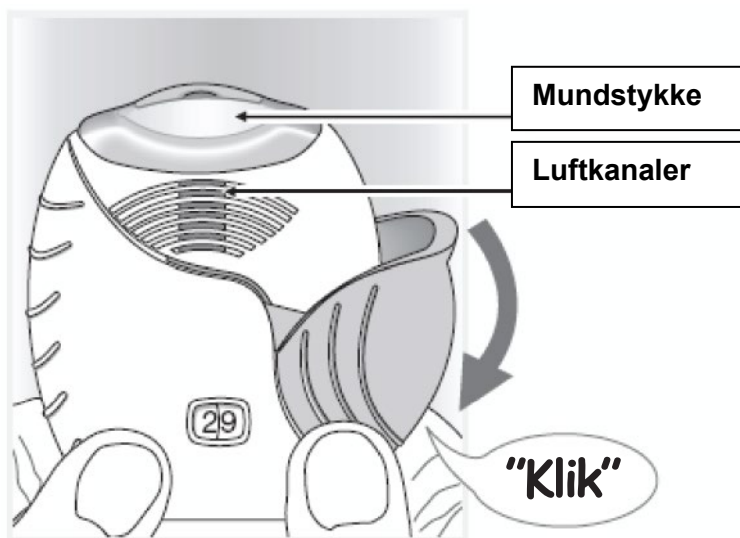
2. Klargøring af dosis

Åben beskyttelseshætten, når du er klar til at inhalere en dosis. Inhalatoren må ikke omrystes.

Træk beskyttelseshætten ned, indtil du hører et 'klik'. Medicinen er klar til at blive inhaleret.

Dosistælleren har nu talt 1 ned, og medicinen er klar til at blive inhaleret.

Hvis dosistælleren ikke tæller nedad, når du hører 'klikket', vil inhalatoren ikke afgive en dosis, og du bør returnere den til apoteket og bede om hjælp.



3. Sådan inhalerer du medicinen

Hold inhalatoren væk fra munden og foretag den dybeste udånding, du finder behagelig.

Ånd ikke ud i inhalatoren.

Mundstykket skal anbringes mellem læberne, og læberne skal herefter lukkes godt omkring mundstykket. Spær ikke for luftkanalerne med fingrene under inhalationen.

- Inhaler med en lang, stabil, dyb indånding. Hold vejret så længe som muligt (i mindst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munden.
- Pust stille og roligt ud.



Det er ikke sikkert, at medicinen kan smages eller mærkes, selvom inhalatoren anvendes korrekt.

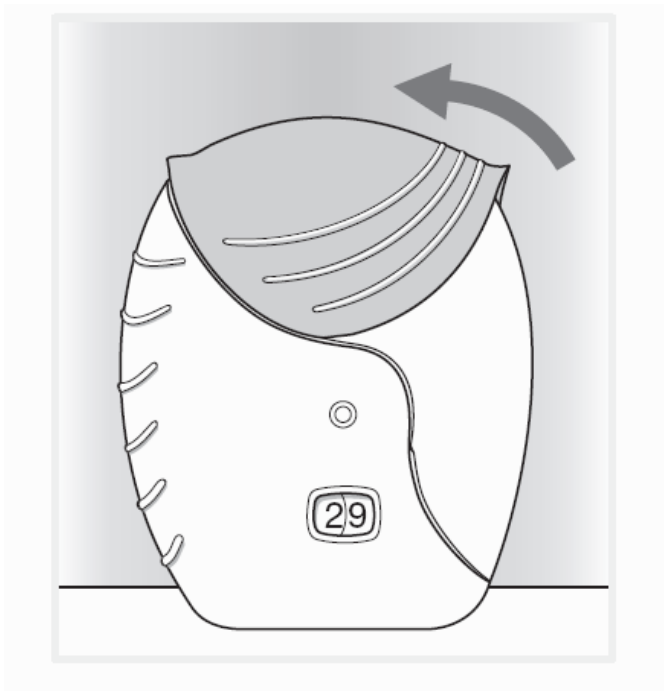
Inhalatorens mundstykke kan rengøres med en tør serviet, før beskyttelseshætten lukkes.

4. Luk inhalatoren og skyl munden

Skub beskyttelseshætten så langt tilbage som muligt, så den dækker for mundstykket.

Efter brug af inhalatoren skylles munden med vand uden at synke det.

Det nedsætter risikoen for udvikling af bivirkninger som ømhed i mund eller hals.



4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forværring af sygdom

Fluticasonfuroat/vilanterol bør ikke anvendes til behandling af akutte astmasymptomer, hvor behandling med en korttidsvirkende bronkodilatator er nødvendig. Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer til symptomlindring indikerer dårligere sygdomskontrol, og patienten bør undersøges af en læge.

Patienten bør ikke stoppe behandlingen med fluticasonfuroat/vilanterol mod astma uden samråd med lægen, da symptomerne kan vende tilbage efter seponering.

Astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan indtræde under behandling med fluticasonfuroat/vilanterol. Patienterne skal informeres om at fortsætte behandlingen og søge læge, hvis astmasymptomerne ikke kan kontrolleres efter opstart af behandling med Revinty Ellipta, eller hvis de forværres.

Paradoks bronkospasme

Der kan forekomme paradoks bronkospasme med akut øget hvæsen efter indtagelse af dosis. Dette bør omgående behandles med en korttidsvirkende inhalationsbronkodilatator. Revinty Ellipta bør omgående seponeres og patienten vurderes. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

Kardiovaskulær effekt

Der kan ses kardiovaskulære effekter, såsom hjertearytmier, f.eks. supraventrikulær takykardi og ekstrasystoli, med sympatomimetika, inklusive Revinty Ellipta. I et placebokontrolleret studie hos personer med moderat KOL og en fortid med, eller en forøget risiko for kardiovaskulær sygdom, var der ingen stigning i risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol sammenlignet med placebo. Fluticasonfuroat/vilanterol bør dog anvendes med forsigtighed hos patienter med svær kardiovaskulær sygdom eller hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigeret hypokaliæmi og hos patienter disponeret for lave serumkaliumniveauer.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat til svær leverinsufficiens bør styrken på 92/22 mikrogram anvendes, og patienterne bør monitoreres for bivirkninger relateret til kortikosteroiders systemiske virkninger (se pkt. 5.2).

Systemiske kortikosteroidbivirkninger

Systemiske bivirkninger kan opstå efter inhalation af alle typer af kortikosteroider, specielt ved høje doser givet i længere perioder. Disse bivirkninger er langt mindre sandsynlige end ved oral steroidbehandling. Eventuelle systemiske virkninger kan omfatte Cushings syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, væksthæmning hos børn og unge, katarakt og glaukom og sjældnere en række psykiske eller adfærdsrelaterede bivirkninger, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn).

Fluticasonfuroat/vilanterol bør administreres med forsigtighed hos patienter med lungetuberkulose og hos patienter med kroniske eller ubehandlede infektioner.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikal kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Hyperglykæmi

Der er rapporter om øget blodglucoseniveau hos diabetespatienter, og dette skal der tages hensyn til, når Revinty Ellipta udskrives til patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

Pneumoni hos astmapatienter

Hyppigheden af pneumoni hos astmapatienter var almindelig ved den højeste dosering. Hyppigheden af pneumoni hos astmapatienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, var numerisk højere sammenlignet med de patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram eller placebo (se pkt. 4.8). Der blev ikke identificeret nogen risikofaktorer.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af de lave plasmakoncentrationer, der opnås efter inhalation, anses det for usandsynligt, at kliniske doser af fluticasonfuroat/vilanterol vil medføre klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner.

Interaktion med betablokkere

Beta₂-adrenerge blokkere kan svække eller antagonisere virkningen af beta₂-adrenerge agonister. Samtidig brug af både ikke-selektive og selektive beta₂-adrenerge blokkere bør undgås, medmindre der er tvingende grunde hertil.

Interaktion med CYP3A4-hæmmere

Både fluticasonfuroat og vilanterol elimineres hurtigt via omfattende *first pass*-metabolisme, medieret af leverenzymet CYP3A4.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. produkter, der indeholder ketoconazol, ritonavir og cobicistat), da der er mulighed for øget systemisk eksponering af både fluticasonfuroat og vilanterol. Samtidig administration bør undgås medmindre fordelene overstiger den øgede risiko for systemiske kortikosteroide bivirkninger, i sådanne tilfælde bør patienten monitoreres for systemiske kortikosteroide bivirkninger. Der er udført et CYP3A4-interaktionsstudie med gentagen dosering hos raske voksne af kombinationen fluticasonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogram) og den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol (400 mg). Samtidig administration øgede det gennemsnitlige AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} af fluticasonfuroat med henholdsvis 36 % og 33 %. Den øgede eksponering af fluticasonfuroat var forbundet med en reduktion på 27 % i vægtet gennemsnit af serumkortisol i løbet af de første 24 timer. Samtidig administration øgede det gennemsnitlige AUC₍₀₋₁₎ og C_{max} af vilanterol med henholdsvis 65 % og 22 %. Den øgede eksponering af vilanterol var ikke forbundet med en stigning i beta₂-agonist-relaterede systemiske virkninger på hjertefrekvens, blodkalium eller QTcF-interval.

Interaktion med P-glykoproteinhæmmere

Fluticasonfuroat og vilanterol er begge substrater for P-glykoprotein (P-gp). I et klinisk farmakologisk studie med raske personer, der fik samtidig administration af vilanterol og verapamil, der er en potent P-gp-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer, blev der ikke set nogen signifikant effekt på farmakokinetikken af vilanterol. Der er ikke udført klinisk farmakologiske studier med en specifik P-gp-hæmmer og fluticasonfuroat.

Sympatomimetika

Samtidig administration af andre sympatomimetika (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan forstærke bivirkningerne af fluticasonfuroat/vilanterol. Revinty Ellipta bør ikke anvendes i kombination med andre langtidsvirkende beta₂-agonister eller lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂-agonister.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved eksponeringer, der ikke er klinisk relevante (se pkt. 5.3). Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af fluticasonfuroat og vilanteroltrifenat til gravide kvinder.

Administration af fluticasonfuroat/vilanterol til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen opvejer enhver mulig risiko for fostret.

Amning

Data for udskillelse af fluticasonfuroat eller vilanteroltrifenat og/eller metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Andre kortikosteroider og beta₂-agonister kan dog spores i human mælk (se pkt. 5.3). En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med fluticasonfuroat/vilanterol skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen effekt af fluticasonfuroat/vilanteroltrifenat på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fluticasonfuroat eller vilanterol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Data fra store kliniske studier med astma og KOL danner baggrund for at fastlægge hyppigheden af bivirkninger forbundet med fluticasonfuroat/vilanterol. I det kliniske udviklingsprogram med astmapatienter blev der i alt inkluderet 7.034 patienter, som danner basis for en samlet vurdering af bivirkninger. I det kliniske udviklingsprogram med KOL blev der i alt inkluderet 6.237 patienter, som danner basis for en samlet vurdering af bivirkninger.

De hyppigst rapporterede bivirkninger for fluticasonfuroat og vilanterol var hovedpine og nasopharyngitis. Med undtagelse af pneumoni og frakturer var sikkerhedsprofilen ens hos patienter med astma og KOL. I de kliniske studier blev pneumoni og frakturer set hyppigere hos KOL-patienter.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne står anført efter systemorganklasser og hyppighed. Følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed.

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni* Infektion i øvre luftveje Bronkitis Influenza Candidiasis i mund og svælg	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, angioødem, udslæt og urticaria	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Angst	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine Tremor	Meget almindelig Sjælden
Øjne	Sløret syn (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig
Hjerte	Ekstrasystoler Palpitationer Takykardi	Ikke almindelig Sjælden Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasopharyngitis Orofaryngeal smerte Sinuitis Pharyngitis Rhinitis Hoste Dysfoni Paradoks bronkospasme	Meget almindelig Almindelig Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Abdominal smerter	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Rygsmarter Frakturer** Muskelspasmer	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Almindelig

* , ** Se nedenfor 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger'

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Pneumoni (se pkt. 4.4)

I en samlet analyse af to identiske 1-års studier med moderate til svære KOL-patienter (forventede middelværdi for post-bronkodilatator screening FEV₁ på 45 %, standardafvigelse (SD) 13 %), som havde haft en eksacerbation i det foregående år (n=3.255) var antallet af pneumonitilfælde pr. 1.000 patientår 97,9 for gruppen behandlet med FF/VI 184/22 mikrogram; 85,7 i FF/VI 92/22 mikrogram-gruppen og 42,3 i VI 22 mikrogram-gruppen. For svær pneumoni var antallet af hændelser pr. 1.000 patientår henholdsvis 33,6; 35,5 og 7,6 og for alvorlig pneumoni tilsvarende 35,1 for FF/VI 184/22 mikrogram; 42,9 for FF/VI 92/22 mikrogram og 12,1 for VI 22 mikrogram. For dødelig pneumoni var antallet, justeret for eksponering, 8,8 for FF/VI 184/22 mikrogram *versus* 1,5 for FF/VI 92/22 mikrogram og 0 for VI 22 mikrogram.

I et placebokontrolleret studie (SUMMIT) hos personer med moderat KOL (procentvis gennemsnitlig post-bronkodilatator screening FEV₁ på 60 %, SD 6 %), og en fortid med, eller en forøget risiko for kardiovaskulær sygdom var incidensen af pneumoni med FF/VI, FF, VI og placebo henholdsvis: bivirkninger (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); alvorlige bivirkninger (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); dødsfald på grund af pneumoni under behandling (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); forekomst justeret for eksponering (pr. 1000 behandlingsår) var henholdsvis: bivirkninger (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); alvorlige bivirkninger (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); dødsfald på grund af pneumoni under behandling (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

I en samlet analyse af 11 studier med astmapatienter (7.034 patienter) var forekomsten af pneumoni pr. 1.000 patientår 18,4 for FF/VI 184/22 mikrogram *versus* 9,6 for FF/VI 92/22 mikrogram og 8,0 for placebo.

****Frakturer**

I to identiske 12-måneders studier med i alt 3.255 KOL-patienter var forekomsten af knoglefrakturer samlet set lav i alle behandlingsgrupper, men højere i alle Revinty Ellipta-grupper (2 %) sammenlignet med gruppen, der fik vilanterol 22 mikrogram (<1 %). Selvom der var flere frakturer i Revinty Ellipta-grupperne sammenlignet med gruppen, der fik vilanterol 22 mikrogram, var forekomsten af de frakturer, der typisk er forbundet med brug af kortikosteroider (f.eks. spinale kompressionsfrakturer/torakolumbale vertebrale frakturer, hofte- og hofteskålsfrakturer), <1 % i behandlingsarmene med Revinty Ellipta og vilanterol.

I SUMMIT studiet var hyppigheden af alle hændelser for fraktur med FF/VI, FF, VI og placebo 2 % i hver arm; frakturer almindeligvis forbundet med brug af ICS var mindre end 1 % i hver arm. Forekomst justeret for eksponering (pr. 1000 behandlingsår) for alle hændelser med frakturer var henholdsvis 13,6, 12,8, 13,2, 11,5; frakturer almindeligvis forbundet med brug af ICS var henholdsvis 3,4, 3,9, 2,4, 2,1.

I en samlet analyse af 11 studier med astmapatienter (7.034 patienter) var forekomsten af frakturer <1 % og oftest forbundet med et traume.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

En overdosis af fluticasonfuroat/vilanterol kan medføre tegn og symptomer som følge af de enkelte indholdsstoffers virkninger, inklusive symptomer, som ses ved overdosering med andre beta₂-agonister, og som stemmer overens med de kendte klasseeffekter af inhalationssteroider (se pkt. 4.4).

Behandling

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med fluticasonfuroat/vilanterol. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov.

Kardioselektiv betablokade bør kun overvejes i tilfælde, hvor overdosering med vilanterol medfører udtalte, klinisk betydningsfulde bivirkninger, som ikke responderer på andre understøttende tiltag. Kardioselektive betablokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter med bronkospasme i anamnesen.

Yderligere behandling gives efter klinisk behov eller i henhold til den nationale giftcentrals anbefalinger (www.giftlinjen.dk).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre lægemidler, ex. antikolinergika.

ATC-kode: R03AK10.

Virkningsmekanisme

Fluticasonfuroat og vilanterol repræsenterer to klasser af lægemidler (et syntetisk kortikosteroid og en selektiv, langtidsvirkende beta₂-receptor agonist).

Farmakodynamisk virkning

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat er et syntetisk trifluorineret kortikosteroid med potent antiinflammatorisk effekt. Den præcise mekanisme bag fluticasonfuroats effekt på astma- og KOL-symptomer kendes ikke. Det er vist, at kortikosteroider har en lang række effekter på mange forskellige celletyper (f.eks. eosinofile celler, makrofager og lymfocytter) og på mediatorer (f.eks. cytokiner og kemokiner involveret i inflammation).

Vilanteroltrifenat

Vilanteroltrifenat er en selektiv, langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (LABA).

De farmakologiske effekter af beta₂-agoniste aktive substanser, herunder vilanteroltrifenat, kan i det mindste delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylatcyklase, som er det enzym, der katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (cyklisk AMP). Øgede niveauer af cyklisk AMP medfører afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne og hæmmer frigivelsen af mediatorer fra celler ved akut overfølsomhed, særligt fra mastcellerne.

Der opstår molekulære interaktioner mellem kortikosteroider og LABA'er, hvorved steroiderne aktiverer beta₂-receptorgenet og øger antallet af receptorer og receptorfølsomheden, og LABA'er aktiverer glukokortikoidreceptorerne under tilstedeværelse af steroid og styrker cellens nukleære translokation. Disse synergistiske interaktioner afspejles i en øget antiinflammatorisk effekt, der er påvist i *in vitro* og *in vivo* studier med en række inflammatoriske celler, der er relevante for patofysiologien ved både astma og KOL.

I de mononukleære celler i perifert blod hos personer med KOL, blev der set en større antiinflammatorisk virkning i forbindelse med kombinationen af fluticasonfuroat/vilanterol sammenlignet med fluticasonfuroat alene ved koncentrationer opnået med kliniske doser. Den forbedrede antiinflammatoriske virkning af LABA komponenten svarede til den, der blev opnået med andre ICS/LABA kombinationer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Astma

Sikkerheden og virkningen af fluticasonfuroat/vilanterol hos voksne og unge patienter med persisterende astma er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede fase III-studier af forskellig varighed (HZA106827, HZA106829 og HZA106837). Alle patienter havde anvendt et inhalationssteroid (ICS)

sammen med eller uden en LABA i mindst 12 uger inden besøg 1. I HZA106837 havde alle patienterne oplevet mindst én eksacerbation, der krævede kortikosteroidbehandling, i året inden besøg 1. HZA106827 var et 12 ugers studie, der vurderede effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] og FF 92 mikrogram [n=205] *versus* placebo [n=203], alle administreret en gang daglig. HZA106829 var et 24-ugers studie, der vurderede effekten af fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] og FF 184 mikrogram [n=194], begge administreret en gang daglig, *versus* FP 500 mikrogram to gange daglig [n=195].

I HZA106827/HZA106829 var der 2 sammensatte primære endepunkter for effekt:

1) En ændring i *trough*-FEV₁ (måling af FEV₁ lige før indtagelsen af næste dosis, præ-bronkodilatorisk) i forhold til *baseline*-FEV₁ ved det afsluttende besøg hos alle patienter.

2) En vægtet gennemsnitlig seriemåling af FEV₁ i de første 24 timer efter dosering, udregnet hos en undergruppe af patienter ved afslutningen af behandlingsperioden.

Et sekundært endepunkt var ændring i forhold til *baseline* i procentdelen af 24-timers perioder uden behov for anfaldsmedicin. Dette indgik i power-beregningen. Resultaterne af de primære og vigtigste sekundære endepunkter i disse studier er angivet i tabel 1.

Tabel 1 – Resultat af primære og vigtigste sekundære endepunkter i HZA106827 og HZA106829

Studienr.	HZA106829		HZA106827	
Behandlingsdosis af FF/VI*(mikrogram)	FF/VI 184/22 en gang daglig <i>versus</i> FF 184 en gang daglig	FF/VI 184/22 en gang daglig <i>versus</i> FP 500 to gange daglig	FF/VI 92/22 en gang daglig <i>versus</i> FF 92 en gang daglig	FF/VI 92/22 en gang daglig <i>versus</i> placebo en gang daglig
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i <i>trough</i>-FEV₁ LOCF (Last Observation Carried Forward (sidste observation ekstrapoleret))				
Behandlingsforskel	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-værdi	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,405	p < 0,001
(95 % konfidensinterval)	(108; 277)	(127; 294)	(-48; 120)	(87; 258)
Vægtet gennemsnitlig seriemåling af FEV₁ i de første 24 timer efter dosering				
Behandlingsforskel	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-værdi	p = 0,048	p = 0,003	p = 0,06	p < 0,001
(95 % konfidensinterval)	(1; 270)	(73; 339)	(-5; 236)	(178; 426)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i procentdelen af 24-timers perioder uden anfaldsmedicin				
Behandlingsforskel	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
P-værdi	p < 0,001	p = 0,067	p < 0,001	p < 0,001
(95 % konfidensinterval)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i procentdelen af 24-timers perioder uden symptomer				
Behandlingsforskel	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
P-værdi	p = 0,010	p = 0,137	p < 0,001	p < 0,001
(95 % konfidensinterval)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i ekspiratorisk peak flow om morgenen				
Behandlingsforskel	33,5 l/min.	32,9 l/min.	14,6 l/min.	33,3 l/min.
P-værdi	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(95 % konfidensinterval)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i ekspiratorisk peak flow om aftenen				
Behandlingsforskel	30,7 l/min.	26,2 l/min.	12,3 l/min.	28,2 l/min.
P-værdi	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
(95 % konfidensinterval)	(22,5; 38,9)	(18,0; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = fluticasonfuroat/vilanterol

HZA106837 var med variabel behandlingstid (fra minimum 24 uger til maksimalt 76 uger, hvor de fleste patienter blev behandlet i mindst 52 uger). I HZA106837 blev patienterne randomiseret til at få enten fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1.009] eller FF 92 mikrogram [n=1.010], begge administreret en gang daglig. I HZA106837 var det primære endepunkt tid til første svære

astmaeksacerbation. Svær astmaeksacerbation var defineret som astmaforværring, der krævede brug af systemiske kortikosteroider i mindst 3 dage, hospitalsindlæggelse eller besøg på skadestue på grund af astma, der krævede behandling med systemiske kortikosteroider. Den justerede gennemsnitlige ændring i *trough*-FEV₁ i forhold til *baseline* blev også vurderet som et sekundært endepunkt.

I HZA106837 var risikoen for at opleve svær astmaeksacerbation reduceret med 20 % hos de patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med patienter behandlet med FF 92 mikrogram alene (*hazard ratio* 0,795; $p = 0,036$; 95 % konfidensinterval 0,642; 0,985). Forekomsten af svære astma-eksacerbationer pr. patient pr. år var 0,19 i FF 92 mikrogram-gruppen (ca. 1 hvert 5. år) og 0,14 i gruppen med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (ca. 1 hvert 7. år). Forholdet mellem forekomsten af eksacerbationer med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram *versus* FF 92 mikrogram var 0,755 (95 % konfidensinterval 0,603; 0,945). Dette repræsenterer en reduktion på 25 % i forekomsten af svære astmaeksacerbationer hos de patienter, der blev behandlet med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, sammenlignet med FF 92 mikrogram ($p=0,014$). Den bronkodilaterende effekt af fluticasonfuroat/vilanterol over 24 timer var konstant igennem hele behandlingsperioden på et år uden tegn på nedsat effekt (ingen taktyfylaksi). Fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram udviste konsekvent forbedringer på 83 ml til 95 ml i *trough*-FEV₁ ved uge 12, 36 og 52 og endepunktet sammenlignet med FF 92 mikrogram ($p < 0,001$; 95 % konfidensinterval 52;126 ml ved endepunktet). 44 % af patienterne i den gruppe, der fik fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, var velkontrollerede ($ACQ7 \leq 0,75$) ved afslutningen af behandlingen sammenlignet med 36 % af patienterne i den gruppe, der fik FF 92 mikrogram ($p < 0,001$; 95 % konfidensinterval 1,23; 1,82).

Studier versus kombinationer af salmeterol/fluticasonpropionat

I et 24-ugers studie (HZA113091) med voksne og unge patienter med ukontrolleret persisterende astma blev der påvist forbedringer i lungefunktionen i forhold til *baseline* med både fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram indgivet en gang daglig om aftenen og salmeterol/FP 50/250 mikrogram indgivet to gange daglig. Gennemsnitlig stigning (justeret) i FEV₁ over 24 timer på 341 ml (fluticasonfuroat/vilanterol) og 377 ml (salmeterol/FP) i forhold til vægtet gennemsnitligt FEV₁ (0-24 timer) ved *baseline* viser en forbedring af lungefunktionen over 24 timer for begge behandlinger. Den justerede gennemsnitlige behandlingsforskel på -37 ml imellem grupperne var ikke statistisk signifikant ($p = 0,162$). Patienterne i fluticasonfuroat/vilanterol-gruppen opnåede en gennemsnitlig ændring i *trough*-FEV₁ (udregnet vha. mindste kvadraters metode) fra *baseline* på 281 ml, og patienterne i salmeterol/FP-gruppen en ændring på 300 ml (forskellen i justeret gennemsnit på -19 ml (95 % konfidensinterval -0,073;0,034) var ikke statistisk signifikant ($p=0,485$)).

Et randomiseret, dobbeltblindet, 24-ugers studie med parallelle grupper (201378) blev udført for at demonstrere non-inferioritet (ved anvendelse af en margin på -100 ml for *trough*-FEV₁) af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gang daglig overfor salmeterol/FP 50/250 mikrogram givet to gange daglig hos voksne og unge, hvis astma var velkontrolleret efter 4 ugers behandling med open-label salmeterol/FP 50/250 mikrogram givet to gange daglig ($n=1504$). Patienter randomiseret til FF/VI givet en gang daglig vedligeholdte lungefunktion, sammenlignelig med patienter randomiseret til salmeterol/FP givet to gange daglig [forskel i *trough*-FEV₁-værdien på +19 ml (95 % konfidensinterval -11;49)].

Der er ikke udført sammenlignende studier *versus* salmeterol/FP eller andre ICS/LABA-kombinationer, der sammenligner effekten på astmaeksacerbationer.

Monoterapi med fluticasonfuroat

Sikkerheden og virkningen af FF 92 mikrogram en gang daglig [$n=114$] og FP 250 mikrogram to gange daglig [$n=114$] *versus* placebo [$n=115$] hos voksne og unge patienter med persisterende astma er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed (FFA112059). Alle patienter skulle have været på en stabil dosis af ICS i mindst 4 uger inden besøg 1 (screeningsbesøg), og det var ikke tilladt at anvende LABA i 4 uger inden besøg 1. Det primære endepunkt for effekt var ændring i forhold til *baseline* i *trough*-FEV₁ (måling af FEV₁ lige før indtagelsen af næste dosis, præ-bronkodilatorisk) ved klinikbesøget ved afslutningen af behandlingsperioden. Ændring i forhold til *baseline* i procentdelen af 24-timers perioder uden behov for anfaldsmedicin, under den 24 ugers lange behandlingsperiode, udgjorde et

styrket sekundært endepunkt. Ved uge 24 havde gruppen behandlet med FF og FP øget *trough*-FEV₁ med henholdsvis 146 ml (95 % konfidensinterval 36; 257 ml; p = 0,009) og 145 ml (95 % konfidensinterval 33; 257 ml; p = 0,011) sammenlignet med placebo. FF og FP øgede procentdelen af 24-timers perioder uden anfaldsmedicin med henholdsvis 14,8 % (95 % konfidensinterval 6,9; 22,7; p < 0,001) og 17,9 % (95 % konfidensinterval 10,0; 25,7; p < 0,001) *versus* placebo.

Allergenbelastningsstudie

Den bronkoprotektive effekt af fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på tidligt og sent astmatisk respons på inhaleret allergen blev undersøgt hos patienter med let astma i et placebokontrolleret, fire gange overkrydsningsstudie med gentagen dosering (HZA113126). Patienterne blev randomiseret til at få fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo en gang daglig i 21 dage efterfulgt af allergeneksponering 1 time efter den sidste dosis. Allergenet var husstøvmide, katteskæl eller birkepollen, der blev valgt på baggrund af en individuel screeningtest. Serielle FEV₁-målinger blev sammenlignet med de værdier, der blev målt inden allergeneksponering efter inhalation af saltvandsopløsning (*baseline*). Overordnet blev den største effekt på tidligt astmatisk respons set med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram sammenlignet med FF 92 mikrogram eller vilanterol 22 mikrogram alene. Både fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram og FF 92 mikrogram ophævede stort set det sene astmatiske respons sammenlignet med vilanterol alene. Fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram medførte signifikant større beskyttelse mod allergeninduceret bronkial hyperreaktivitet sammenlignet med monoterapi med FF og vilanterol, målt ved metacholintest på dag 22.

Bronkoprotektivt og HPA-akse virkningsstudie

Virkningerne af FF versus FP eller budesonid (BUD) på bronkoprotektivitet og HPA-aksen blev undersøgt i et placebokontrolleret, overkrydsningsstudie med eskalerende gentagne doser (203162) hos 54 voksne med astma i anamnesen, karakteriseret ved hyperreagerende luftveje og FEV₁ ≥65 % af forventet. Patienterne blev randomiseret til en eller to behandlingsperioder, bestående af fem 7-dages dosis-eskaleringsfaser af FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogram/dag), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 mikrogram/dag), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mikrogram/dag) eller placebo. Bronkoprotektivitet målt ved luftvejshyperresponsivitet over for adenosin-5'-monophosphat (AMP) eksponering (provokationskoncentration som forårsager ≥20 % fald i FEV₁ [AMP PC20]) og 24 timers vægtet gennemsnitlig plasmakortisol blev vurderet efter hver dosis-eskaleringsfase.

På tværs af de terapeutiske dosisområder for astma var AMP PC20 (mg/ml) og kortisol suppression (%) værdierne henholdsvis: 81 til 116 mg/ml og 7 % til 14 % for FF (100 til 200 mikrogram/dag), 20 til 76 mg/ml og 7 % til 50 % for FP (200 til 2.000 mikrogram/dag) og 24 til 54 mg/ml og 13 % til 44 % for BUD (400 til 1.600 mikrogram/dag).

Pædiatrisk population

Astma

Virkning og sikkerhed af fluticasonfuroat (FF)/vilanterol (VI) administreret én gang dagligt sammenlignet med FF administreret én gang dagligt til behandling af astma hos pædiatriske patienter i alderen 5-11 år blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, multicenter klinisk studie af 24 ugers varighed og 1 uges opfølgingsperiode (HZA107116) med 673 patienter med ukontrolleret astma, som fik behandling med inhalerede kortikosteroider.

Alle patienter var i fast astmabehandling [korttidsvirkende beta-agonist eller korttidsvirkende muskarinantagonist-inhalator plus inhaleret kortikosteroid (ICS)] i mindst 4 uger før besøg 1. Patienterne var symptomatiske (dvs. vedvarende ukontrollerede) på deres eksisterende astmabehandling. Patienterne blev behandlet med fluticasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram (337 patienter) eller fluticasonfuroat 46 mikrogram (336 patienter). To patienter, en i hver gruppe, kunne ikke vurderes for virkning.

Det primære endepunkt var ændring i præ-dosis (dvs. *trough*) ekspiratorisk morgen peak flow (PEF) i gennemsnit over uge 1 til 12 af behandlingsperioden i forhold til *baseline*, registreret dagligt via elektronisk

patientdagbog (forskel mellem FF/VI kombination og FF). Ændring i forhold til *baseline* i procentdelen af 24-timers perioder uden symptomer over uge 1 til 12 af behandlingsperioden var et vigtigt sekundært endepunkt for populationen på 5-11 år. Der var ingen forskel i virkningen mellem FF/VI 46/22 mikrogram og FF 46 mikrogram (tabel 2). Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer under dette studie.

Table 2: Resultat af primære og vigtigste sekundære endepunkter i HZA107116

Uge 1 til 12	Fluticasonfuroat/Vilanterol* n=336	Fluticasonfuroat* n=335
Primære endepunkt		
Ændring i forhold til <i>baseline</i> morgen PEF (l/min)		
LS Gennemsnitlig ændring (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Behandlingsforskel (FF/VI vs FF) (95 % CI), p-værdi	3,2 (-2,0, 8,4), p=0,228	
Vigtigste sekundære endepunkter		
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i procent af 24-timers perioder uden anfaldsmedicin		
LS Gennemsnitlig ændring (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Behandlingsforskel (FF/VI vs FF) (95 % CI), p-værdi	1,3 (-3,6, 6,2), p=0,614	

*Patienter fik FF/VI 46/22 mikrogram OD vs FF 46 mikrogram OD

OD = En gang daglig, LS = udregnet vha. mindste kvadraters metode, SE = standardfejl, CI = konfidens interval, n = antal af patienter i analysen (Samlet ITT: 337 for FF/VI og 336 for FF)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed for fluticasonfuroat og vilanterol, administreret i kombination som inhalation, var i gennemsnit henholdsvis 15,2 % og 27,3 %. Den orale biotilgængelighed for både fluticasonfuroat og vilanterol var lav, i gennemsnit henholdsvis 1,26 % og < 2 %. Som konsekvens af denne lave orale biotilgængelighed kan den systemiske eksponering af fluticasonfuroat og vilanterol efter inhalation primært tilskrives absorption af en del af den dosis, der leveres til lungerne.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles både fluticasonfuroat og vilanterol i stor udstrækning med et gennemsnitligt distributionsvolumen ved *steady state* på henholdsvis 661 l og 165 l.

Både fluticasonfuroat og vilanterol har lav binding til de røde blodlegemer. *In vitro* human plasmaproteinbinding af fluticasonfuroat og vilanterol var høj: I gennemsnit henholdsvis > 99,6 % og 93,9 %. Der var ingen reduktion i plasmaproteinbindingen *in vitro* hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Fluticasonfuroat og vilanterol er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Det anses dog for usandsynligt, at samtidig administration af fluticasonfuroat/vilanterol og P-gp-hæmmere vil ændre den systemiske eksponering af fluticasonfuroat eller vilanterol, da begge molekyler absorberes godt.

Biotransformation

Baseret på *in vitro*-data metaboliseres både fluticasonfuroat og vilanterol primært via CYP3A4 hos mennesker.

Fluticasonfuroat metaboliseres primært ved hydrolyse af S-fluorometylkarbotioat-gruppen til metabolitter med signifikant reduceret kortikosteroid-aktivitet. Vilanterol metaboliseres primært via O-dealkylering til en række metabolitter med signifikant lavere β_1 - og β_2 -agonist-aktivitet.

Elimination

Efter oral administration hos mennesker blev fluticasonfuroat primært elimineret via metabolisering. Metabolitterne blev næsten udelukkende udskilt med fæces, og < 1 % af den genfundne radioaktive dosis blev udskilt via urinen.

I et klinisk studie med oral administration af radioaktivt mærket vilanterol blev vilanterol hovedsageligt elimineret via metabolisering med efterfølgende udskillelse af metabolitter i urin og fæces med henholdsvis ca. 70 % og 30 %. Den tilsyneladende halveringstid for eliminationen af vilanterol i plasma efter en enkelt administration af inhaleret fluticasonfuroat/vilanterol var i gennemsnit 2,5 timer. Den effektive halveringstid for akkumulering af vilanterol, bestemt efter inhalation af gentagne doser af vilanterol 25 mikrogram, er 16,0 timer hos patienter med astma og 21,3 timer hos patienter med KOL.

Pædiatrisk population

Der findes ingen anbefalinger vedrørende dosisændringer til unge (på 12 år og derover). Farmakokinetikken, sikkerheden og virkningen af fluticasonfuroat/vilanterol er blevet undersøgt hos børn mellem 5 og 11 år, men der kan ikke gives nogen anbefaling om en dosering (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken, sikkerheden og virkningen af fluticasonfuroat/vilanterol hos børn under 5 år er endnu ikke klarlagt.

Særlige populationer

Aldre

Alderens indvirkning på farmakokinetikken af fluticasonfuroat og vilanterol er blevet undersøgt i fase III-studier med KOL- og astma patienter. Der var ingen evidens for, at alder (12 til 84 år) påvirker farmakokinetikken af fluticasonfuroat og vilanterol hos patienter med astma.

Der findes ingen anbefalinger vedrørende dosisændringer til ældre astma- og KOL-patienter.

Nedsat nyrefunktion

Et klinisk farmakologisk studie med fluticasonfuroat/vilanterol viste, at svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) ikke resulterede i signifikant større eksponering af fluticasonfuroat eller vilanterol eller i en mere udtalt systemisk virkning af kortikosteroid eller beta₂-agonist end hos raske personer.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Effekten af hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med leverinsufficiens (Child-Pugh A, B eller C) blev der efter gentagen dosering af fluticasonfuroat/vilanterol i 7 dage set en stigning i systemisk eksponering af fluticasonfuroat (op til 3 gange større målt ved AUC₍₀₋₂₄₎) sammenlignet med raske personer. Den øgede systemiske eksponering af fluticasonfuroat hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh B; fluticasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) var forbundet med serumkortisolniveauer, der i gennemsnit var 34 % lavere end hos raske personer. Den dosis-normaliserede systemiske eksponering af fluticasonfuroat var ens hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C).

Efter gentagen dosering af fluticasonfuroat/vilanterol i 7 dage var der ingen signifikant stigning i den systemiske eksponering af vilanterol (C_{max} og AUC) hos patienter med let, moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh A, B eller C).

Der var ingen klinisk relevant effekt af fluticasonfuroat/vilanterol-kombinationen på beta-adrenerge systemiske måleobjekter (hjerterefrekvens eller serumkalium) hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (22 mikrogram vilanterol) eller svær leverinsufficiens (12,5 mikrogram vilanterol) sammenlignet med raske personer.

Andre særlige populationer

Hos østasiatiske, japanske og sydøstasiatiske patienter (12-13 % af patienterne i studierne) med astma var estimerterne af fluticasonfuroat $AUC_{(0-24)}$ i gennemsnit 33-53 % højere sammenlignet med andre etniske grupper. Der var dog ingen evidens for, at den højere systemiske eksponering i denne population var forbundet med større effekt på urinudskillelsen af kortisol over 24 timer. I gennemsnit forventes det, at vilanterol- C_{max} vil være 220-287 % højere hos patienter af asiatisk herkomst sammenlignet med patienter fra andre etniske grupper, hvorimod $AUC_{(0-24)}$ forventes at være på samme niveau. Der var dog ingen evidens for, at det forhøjede vilanterol- C_{max} havde klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen.

Køn, vægt og BMI

Der var ingen evidens for, at køn, vægt eller BMI (body mass index) påvirker farmakokinetikken af fluticasonfuroat, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-data med 1.213 patienter med astma (712 kvinder).

Der var ingen evidens for, at køn, vægt eller BMI påvirker farmakokinetikken af vilanterol, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse med 856 patienter med astma (500 kvinder).

Dosisjustering på baggrund af køn, vægt eller BMI er ikke nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De farmakologiske og toksikologiske effekter, der blev set med fluticasonfuroat eller vilanterol i non-kliniske studier, var typisk de samme, som normalt ses med henholdsvis glukokortikoider og beta₂-agonister. Administration af fluticasonfuroat i kombination med vilanterol resulterede ikke i signifikant ny toksicitet.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat var ikke genotoksisk i en række standardstudier og ikke karcinogent ved livslang inhalationsbehandling hos rotter og mus ved eksponeringer, der svarer til dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Vilanteroltrifenatat

I genetiske toksicitetsstudier var vilanterol (som alfa-phenylcinnamat) og triphenyleddikesyre ikke genotoksiske, hvilket indikerer, at vilanterol (som trifenatat) ikke udgør nogen genotoksisk fare for mennesker.

I overensstemmelse med resultater med andre beta₂-agonister viste livstidsstudier med inhaleret vilanteroltrifenatat proliferative effekter i reproduktionskanalen hos hunrotter og hunmus og i hypofysen hos rotter. Der var ingen stigning i forekomsten af tumorer hos rotter eller mus ved eksponeringer, der var henholdsvis 1,2 eller 30 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Toksicitet for reproduktion og udvikling

Fluticasonfuroat

De effekter, der blev set efter inhalation af fluticasonfuroat i kombination med vilanterol hos rotter, var de samme som dem, der blev set med fluticasonfuroat alene.

Fluticasonfuroat var ikke teratogent hos rotter eller kaniner, men forsinkede udviklingen hos rotter og medførte abort hos kaniner ved maternelt toksiske doser. Der var ingen effekt på udviklingen hos rotter ved eksponeringer, der var ca. 3 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat var ikke teratogent hos rotter. I inhalationsstudier med kaniner medførte vilanteroltrifenatat effekter, der lignede de effekter, der ses med andre beta₂-agonister (ganespalte, åbne øjenlåg, sammenvoksning ved sternum og abnormt bøjede lemmer/malrotation). Ved subkutan indgift var der ingen effekter ved eksponeringer, der var 84 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis, baseret på AUC.

Hverken fluticasonfuroat eller vilanteroltrifenatat havde nogen negative virkninger på fertiliteten eller den præ- og postnatale udvikling hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

Holdbarhed efter anbrud af bakken: 6 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den ligge ved stuetemperatur i mindst én time før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Datoen for, hvornår inhalatoren skal kasseres, skal angives på etiketten i det dertil beregnede felt. Datoen skal noteres, så snart inhalatoren er taget ud af bakken.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ellipta inhalatoren er lysegrå med en lyseblå beskyttelseshætte over mundstykket og en dosistæller. Den er pakket i en bakke af laminatfolie, der indeholder en silica-gel tørrepose. Bakken er forsejlet med et afriveligt folielåg.

Inhalatoren består af flere komponenter i polypropylen, højdensitetspolyethylen, polyoxymethylen, polybutylenterephthalat, acrylnitril-butadien-styren, polycarbonat og rustfrit stål.

Inhalatoren indeholder to laminerede aluminiumsfolie-blisterstrips med enten 14 eller 30 doser (14 eller 30 dages forbrug).

Pakningsstørrelser med inhalator med 14 eller 30 doser. Multipakning med 3 inhalatorer med hver 30 doser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. maj 2014
Dato for seneste fornyelse: 26. juli 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (ENKELTPAKNINGER)**

92/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt.

14 doser

30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÈN GANG DAGLIG

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revinty ellipta 92/22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERETIKET (MED BLUE BOX - MULTIPAKNING)

92/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt.
Multipakning: 90 (3 inhalatorer med 30) doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIG
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/929/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

revinty ellipta 92:22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (ENKELTPAKNINGER)****184/22 mikrogram****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt.

14 doser

30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIG

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

Må ikke rystes

6. SÆRLIG ADVASEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

revinty ellipta 184/22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERETIKET (MED BLUE BOX - MULTIPAKNING)

184/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt.
Multipakning: 90 (3 inhalatorer med 30) doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIG
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/929/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

revinty ellipta 184:22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INTERMEDLÆR YDRE KARTON (UDEN BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)

92/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt fluticasonfuroat/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt
30 doser
1 inhalator med 30 doser
Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIG
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation.
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/929/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revinty ellipta 92/22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INTERMEDIÆR YDRE KARTON (UDEN BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)

184/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt fluticasonfuroat/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt
30 doser
1 inhalator med 30 doser
Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIG
Til inhalation.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/929/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revinty ellipta 184/22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL BAKKE

92/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 92/22 mikrog inhalationspulver
fluticasonfuroat/vilanterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GSK Logo
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Åbn ikke, før du er klar til inhalation.
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

14 doser
30 doser

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL BAKKE

184/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revinty Ellipta 184 /22 mikrog inhalationspulver
fluticasonfuroat/vilanterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GSK Logo
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Åbn ikke, før du er klar til inhalation.
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

14 doser

30 doser

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INHALATOR

92/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Revinty Ellipta 92 /22 mikrog inhalationspulver
fluticasonfuroat/vilanterol

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger
Kasseres senest:

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

14 doser
30 doser

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INHALATOR

184/22 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Revinty Ellipta 184 /22 mikrog inhalationspulver
fluticasonfuroat/vilanterol

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger
Kasseres senest:

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

14 doser
30 doser

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt

fluticasonfuroat/vilanterol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revinty Ellipta
3. Sådan skal du tage Revinty Ellipta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Revinty Ellipta indeholder to aktive stoffer: fluticasonfuroat og vilanterol. Revinty Ellipta findes i to forskellige styrker: 92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol eller 184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol.

Styrken på 92/22 mikrogram anvendes til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (**KOL**) hos voksne, og til behandling af **astma** hos voksne og unge fra 12 år og derover.

Styrken på 184/22 mikrogram anvendes til behandling af **astma** hos voksne og unge fra 12 år og derover. Styrken på 184/22 mikrogram er ikke godkendt til behandling af KOL.

Revinty Ellipta skal tages hver dag og ikke kun, når du har problemer med vejrtrækningen eller andre symptomer på KOL og astma. Det kan ikke anvendes til lindring ved pludselige anfald af åndenød eller hvæsende vejrtrækning. Hvis du får et anfald af den type, skal du inhalere et lægemiddel med hurtig virkning (f.eks. salbutamol). Kontakt din læge, hvis du ikke har en hurtigtvirkende inhalator.

Fluticasonfuroat tilhører en gruppe lægemidler, som hedder kortikosteroider, men som ofte bare kaldes steroider. Kortikosteroider nedsætter inflammation (en betændelseslignende tilstand). De mindsker hævelse og irritation i de små luftveje i lungerne og letter derved gradvist vejrtrækningsproblemer. Kortikosteroider er også med til at forebygge astma-anfald og forværring af KOL.

Vilanterol tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes langtidsvirkende bronkodilatorer. Det afslapper musklerne i de små luftveje i lungerne, hvilket er med til at åbne luftvejene og gøre det lettere for luften at komme ind og ud af lungerne. Når det tages regelmæssigt, er det med til at holde de små luftveje åbne.

Når du regelmæssigt tager disse to aktive stoffer sammen, hjælper de med at holde dine vejrtrækningsproblemer under kontrol i højere grad, end hvis du tog de to lægemidler hver for sig.

Astma er en alvorlig, langvarig lungesygdom, hvor musklerne omkring de små luftveje trækker sig sammen og strammes og dermed besværliggør luftpassage (*bronkokonstriktion*) samtidigt med, at luftvejene er hævede og irriterede (*inflammation*). Symptomerne kommer og går og omfatter åndenød, hvæsende vejrtrækning, trykken for brystet og hoste. Det er påvist, at Revinty Ellipta reducerer opblussen af og symptomer på astma.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en alvorlig, langvarig lungesygdom, hvor luftvejene bliver irriterede (inflammation) og fortykkede. Symptomerne omfatter åndenød, hoste, ubehag i brystet og ophostning af slim. Det er påvist, at Revinty Ellipta reducerer opblussen af KOL-symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revinty Ellipta

Tag ikke Revinty Ellipta

- hvis du er **allergisk** over for fluticasonfuroat, vilanterol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du tror, at ovenstående gælder for dig, **må du ikke tage Revinty Ellipta**, før du har talt med lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Revinty Ellipta:

- hvis du har en **leversygdom**, da det kan øge risikoen for bivirkninger. Hvis du har moderat eller alvorlig leversygdom, vil lægen muligvis ændre din dosis til den laveste styrke af Revinty Ellipta (92/22 mikrogram én gang daglig)
- hvis du har **hjerterproblemer** eller **forhøjet blodtryk**
- hvis du har lungetuberkulose eller en anden langvarig eller ubehandlet infektion.
- hvis du på noget tidspunkt har fået konstateret diabetes eller højt blodsukker
- hvis du har **problemer med skjoldbruskkirtlen**
- hvis du har **lavt kaliumindhold** i blodet
- hvis du oplever sløret syn eller andre synsforstyrrelser.

Kontakt lægen, før du begynder at tage dette lægemiddel, hvis du tror, at noget af det ovenstående gælder for dig.

Mens du bruger Revinty Ellipta

Akutte vejrtrækningsproblemer

Hvis du får trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller åndenød, umiddelbart efter at du har brugt din Revinty Ellipta inhalator:

Stop med at tage medicinen, og søg omgående lægehjælp, da du kan have en alvorlig tilstand, der kaldes paradoks bronkospasme.

- Kontakt din læge hvis du oplever sløret syn eller andre synsforstyrrelser.
- Kontakt din læge hvis du oplever øget tørst, hypige vandlandninger eller uforklarlig træthed (tegn på højt blodsukker).

Infektion i lungerne

Hvis du tager dette lægemiddel mod KOL, kan du have en øget risiko for at få lungebetændelse. Se punkt 4 for oplysninger om de symptomer, du skal være opmærksom på, mens du tager dette lægemiddel. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får et eller flere af disse symptomer.**

Børn og unge

Giv ikke denne medicin til behandling af astma hos børn under 12 år eller til behandling af KOL hos børn og unge, uanset alder.

Brug af anden medicin sammen med Revinty Ellipta

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Hvis du ikke er sikker på, hvad din medicin indeholder, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af dette lægemiddel eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Disse lægemidler omfatter:

- medicin, som kaldes betablokkere, såsom metoprolol, der bruges til behandling af **for højt blodtryk** eller **hjertesygdom**.
- ketoconazol, der bruges til behandling af **svampeinfektioner**.
- ritonavir eller cobicistat, der bruges til behandling af **hiv-infektioner**.
- langtidsvirkende beta₂-agonister, såsom salmeterol.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler. Lægen kan vælge at følge dig tæt, hvis du tager et af disse lægemidler, da de kan øge bivirkningerne af Revinty Ellipta.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Brug ikke dette lægemiddel hvis du er gravid, med mindre din læge siger, at du kan.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i dette lægemiddel kan gå over i modermælken. **Hvis du ammer, skal du kontakte din læge**, inden du bruger Revinty Ellipta. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du ammer, med mindre din læge siger, at du kan.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Revinty Ellipta indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Revinty Ellipta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Astma

Den sædvanlige dosis til behandling af astma er en inhalation (92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol) én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har alvorlig astma, kan lægen ordinere en inhalation med den høje styrke (184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol). Denne dosis skal også tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag.

KOL

Den sædvanlige dosis til behandling af KOL er en inhalation (92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol) én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag.

Den høje styrke af Revinty Ellipta (184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol) er ikke egnet til behandling af KOL.

Revinty Ellipta er til oral inhalation.

Tag Revinty Ellipta på samme tidspunkt hver dag, da det virker i 24 timer

Det er meget vigtigt, at du tager dette lægemiddel hver dag i henhold til lægens anvisninger. Det vil hjælpe med at holde dig symptomfri hele dagen og hele natten.

Revinty Ellipta kan ikke anvendes til lindring af pludselige anfald af åndenød eller hvæsende vejrtrækning. Hvis du får et anfald af den type, skal du inhalere et lægemiddel med hurtig virkning (f.eks. salbutamol).

Kontakt lægen, hvis du føler, at du får åndenød eller hvæsende vejrtrækning hyppigere end normalt, eller hvis du bruger din inhalator med hurtigt virkende lægemiddel oftere end normalt.

Sådan skal du tage Revinty Ellipta

Du kan finde en udførlig beskrivelse i 'Brugervejledning' efter punkt 6 i denne indlægsseddel.

Revinty Ellipta er til oral inhalation. Du behøver ikke at klargøre Revinty Ellipta på nogen særlig måde, ikke engang den første gang du skal bruge den.

Hvis dine symptomer ikke aftager

Hvis dine symptomer (åndenød, hvæsende vejrtrækning, hoste) ikke aftager, eller hvis de bliver værre, eller hvis du oftere inhalerer et lægemiddel med hurtig virkning, **skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt.**

Hvis du har taget for meget Revinty Ellipta

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du ved et uheld har taget mere Revinty Ellipta, end lægen har foreskrevet. Tag inhalatoren, pakningen eller denne indlægsseddel med, hvis det er muligt. Du kan opleve, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, at du ryster, eller at du får hovedpine.

Hvis du har taget mere, end lægen har anvist, i en længere periode, er det særligt vigtigt, at du kontakter lægen eller apoteket med henblik på rådgivning. Det skyldes, at store doser af Revinty Ellipta kan nedsætte mængden af det steroidhormon, du danner naturligt i kroppen.

Hvis du har glemt at tage Revinty Ellipta

Du må ikke inhalere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag blot den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du får hvæsende vejrtrækning eller åndenød eller udvikler andre symptomer på et astma-anfald, skal du **inhalere et lægemiddel med hurtig virkning** (f.eks. salbutamol) og derefter søge lægehjælp.

Stop ikke med at tage Revinty Ellipta uden lægens anvisning

Tag dette lægemiddel i den periode, som lægen anbefaler. Medicinen virker kun, så længe du tager den. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre lægen siger det. Heller ikke selvom du får det bedre.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).

Hvis du oplever nogle af de følgende symptomer efter at have taget Revinty Ellipta, skal du **stoppe med at tage medicinen og straks kontakte lægen**.

- udslæt (*nældefeber*) eller rødme
- hævelse, nogle gange i ansigtet eller i munden (*angioødem*)
- meget hvæsende vejrtrækning, hoste eller vejrtrækningsbesvær
- pludselig svaghedsfølelse eller svimmelhed (kan føre til kollaps eller bevidstløshed).

Akutte vejrtrækningsproblemer

Akutte vejrtrækningsproblemer efter brug af Revinty Ellipta er sjældne.

Hvis din vejrtrækning eller hvæsen bliver værre umiddelbart efter, at du har taget dette lægemiddel, skal du **stoppe med at tage medicinen og søge lægehjælp** med det samme.

Lungebetændelse (pneumoni) (almindelig bivirkning, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Fortæl lægen, hvis du oplever nogle af følgende symptomer, mens du tager Revinty Ellipta – det kan være tegn på lungebetændelse:

- feber eller kulderystelser
- øget slimproduktion, ændring i slimens farve
- tiltagende hoste eller tiltagende vejrtrækningsproblemer.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- almindelig forkølelse.

Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- ømme, hævede pletter i munden eller svælget på grund af en svampeinfektion (*candidiasis*). Hvis du skyller munden med vand, og spytter vandet ud, umiddelbart efter, du har taget Revinty Ellipta, kan det være med til at forebygge, at du får denne bivirkning.
- bronkitis
- bihulebetændelse eller halsbetændelse
- influenza
- smerte og irritation bagest i munden og svælget
- pandehulebetændelse
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- hoste
- ændring af stemme
- svækkelse af knoglerne, hvilket kan medføre knoglebrud
- mavesmerter
- rygsmerter
- feber
- ledsmerter
- muskelsammentrækninger.

Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- sløret syn
- stigning i blodsukker (*hyperglykæmi*).

Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos op til **1 ud af 1.000** personer:

- hurtigere hjerterytme (*takykardi*)
- hjertebanken (*palpitationer*)
- ufrivillige, rystende, rytmiske bevægelser (*tremor*)
- angst.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, bakken og inhalatoren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Inhalatoren skal opbevares i den forseglede bakke for at beskytte mod fugt, og skal først tages ud umiddelbart før første brug. Når bakken er åbnet, kan inhalatoren anvendes i op til 6 uger fra den dag, hvor bakken blev åbnet. Skriv datoen for, hvornår inhalatoren skal kasseres, i det dertil beregnede felt på etiketten. Datoen skal skrives på etiketten umiddelbart efter, at inhalatoren er taget ud af bakken.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Hvis inhalatoren opbevares inhalatoren på køl, **skal den ligge ved stuetemperatur i mindst én time før brug.**

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revinty Ellipta indeholder

- Aktive stoffer: fluticasonfuroat og vilanterol.
- 92/22 mikrogram dosis: Hver enkelt inhalation afgiver en leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket) på 92 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).
- 184/22 mikrogram dosis: Hver enkelt inhalation afgiver en leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket) på 184 mikrogram fluticasonfuroat og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2 'Revinty Ellipta indeholder lactose') og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Revinty Ellipta er et afdelt inhalationspulver.

Ellipta-inhalatoren består af en lysegrå inhalator med en gul beskyttelseshætte over mundstykket og en dosistæller. Den er pakket i en bakke af laminatfolie med afriveligt folielåg. Bakken indeholder en pose med tørremiddel for at beskytte mod fugt i pakningen. Når du har åbnet låget på bakken, så smid tørremidlet ud – det må ikke spises eller inhaleres. Det er ikke nødvendigt at opbevare inhalatoren i bakken af laminatfolie efter åbning.

Revinty Ellipta fås i pakninger med 1 inhalator som indeholder enten 14 eller 30 doser (14 eller 30 dages forbrug) og i multipakninger som indeholder 90 (3 inhalatorer med 30) doser (90 dages forbrug). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informationskilder

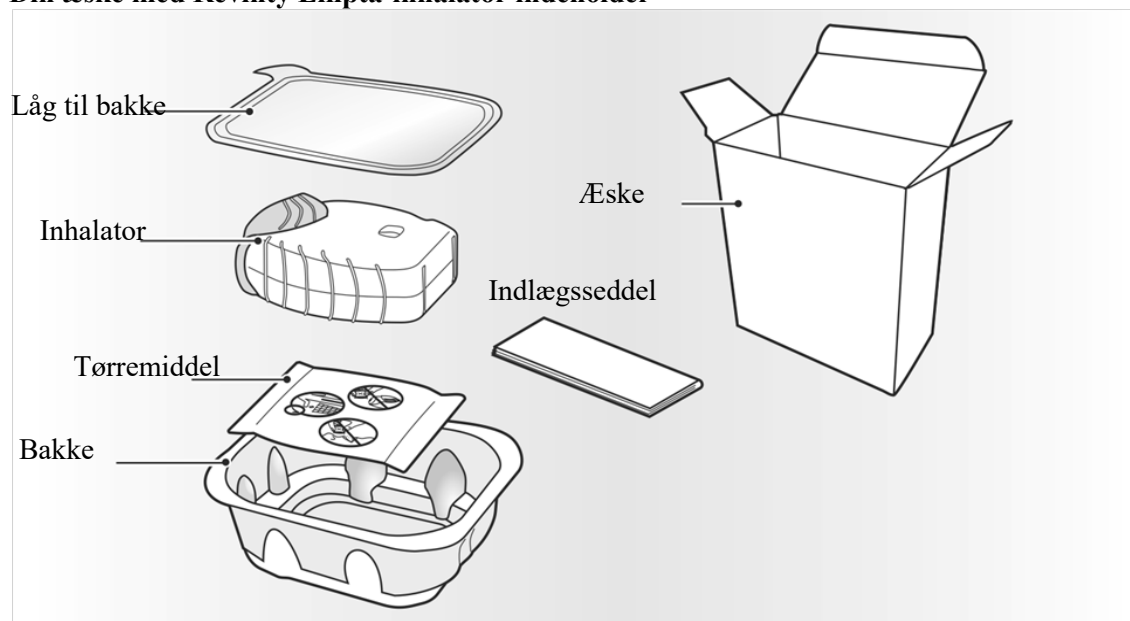
Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Brugervejledning

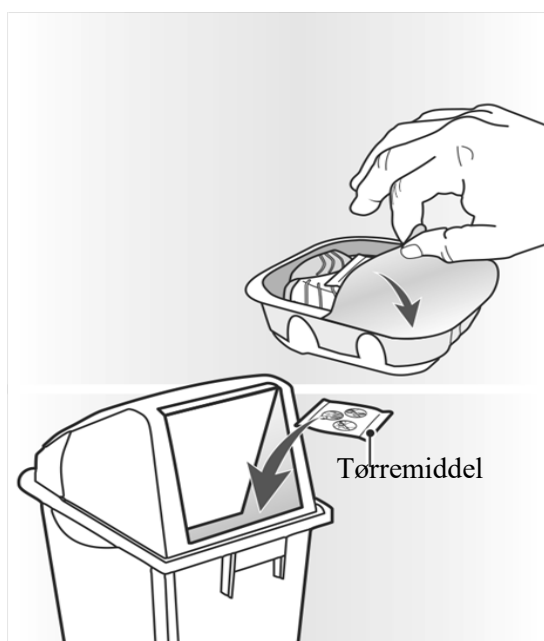
Hvad er en Ellipta-inhalator?

Det er ikke nødvendigt at kontrollere, om inhalatoren virker korrekt, før du bruger Revinty Ellipta første gang, ligesom det heller ikke er nødvendigt på anden måde at klargøre den til brug. Bare følg denne trinvis brugervejledning.

Din æske med Revinty Ellipta-inhalator indeholder



Inhalatoren er pakket i en bakke. **Du må ikke åbne bakken, før du er klar til at begynde at bruge din medicin.** Når du er klar til at bruge din inhalator, træk da låget af for at åbne bakken. Bakken indeholder en pose med **tørremiddel** for at beskytte mod fugt. Smid posen med tørremiddel ud – **du må ikke** åbne, spise eller inhalere posen med tørremiddel.



Når du tager inhalatoren ud af bakken, er den i en "lukket" position. **Åbn ikke inhalatoren, før du er klar til at inhalere en dosis af medicinen.** Skriv dato for "Kasseres senest" i det felt, der er angivet på inhalatorens etiket. Datoen "Kasseres senest" er 6 uger efter den dag, hvor bakken blev åbnet. **Efter denne dato må inhalatoren ikke længere anvendes.** Bakken kan smides ud efter åbning.

Hvis inhalatoren opbevares på køl, skal den opbevares ved stuetemperatur i mindst én time før brug.

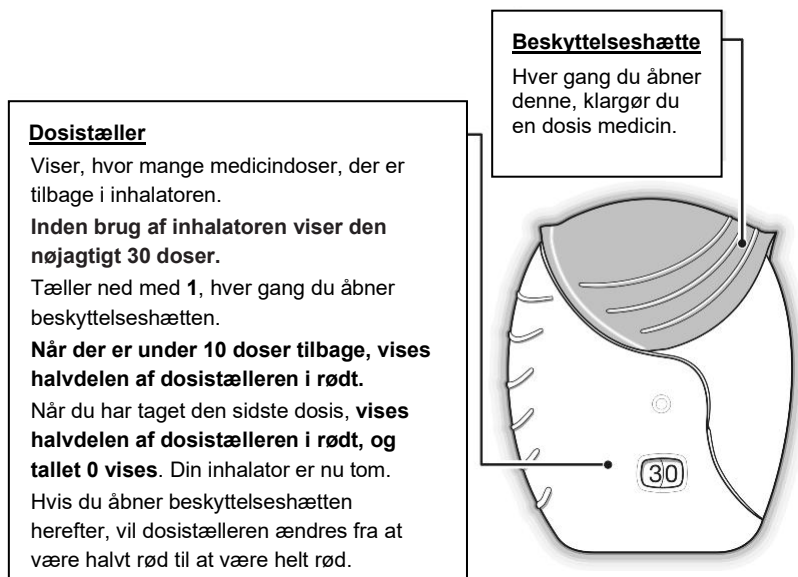
Den trinvisse brugervejledning, der er vist nedenfor for Ellipta-inhalatoren med 30 doser (30 dages forbrug), gælder også for Ellipta-inhalatoren med 14 doser (14 dages forbrug).

1. Læs dette, inden du starter

Hvis du åbner og lukker beskyttelseshætten, uden at medicinen inhaleres, vil dosis gå tabt.

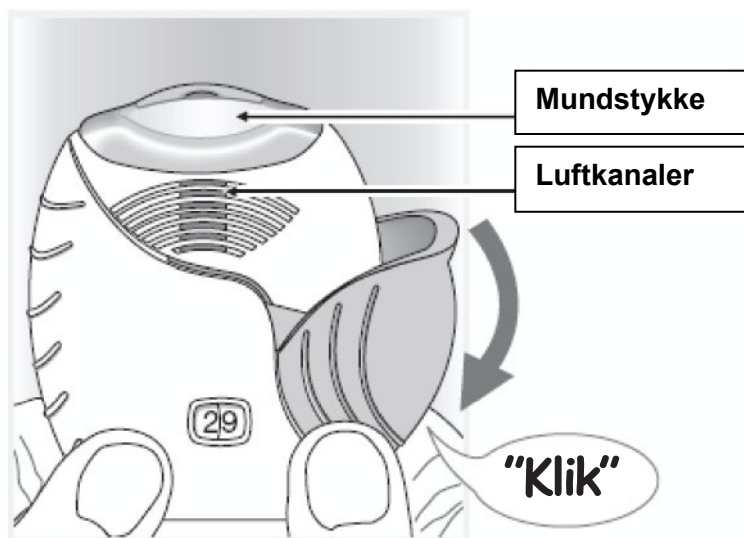
En dosis, der er gået tabt, vil blive tilbageholdt i inhalatoren, men den vil ikke længere være tilgængelig.

Det er ikke muligt, at komme til at tage for meget medicin eller tage en dobbelt dosis i én inhalation ved et uheld.



2. Klargøring af dosis

Vent med at åbne beskyttelseshætten, til du er klar til at inhalere din dosis. Omryst ikke inhalatoren. Træk beskyttelseshætten ned, indtil du hører et 'klik'.



Din medicin er nu klar til at blive inhaleret.

Dosistælleren har talt 1 ned som bekræftelse.

- **Hvis dosistælleren ikke tæller nedad, når du hører 'klikket', vil inhalatoren ikke afgive medicin.** Returnér den til apoteket og bed om hjælp.

3. Inhalér din medicin

- **Hold inhalatoren væk fra munden og foretag den dybeste udånding, du finder behagelig.**
Ånd **ikke** ud i inhalatoren.
- **Placer mundstykket mellem læberne og luk læberne godt sammen omkring mundstykket.**
Spær **ikke** for luftkanalerne med dine fingre.



Dine læber passer om den afrundede form på inhaleringsmundstykket.

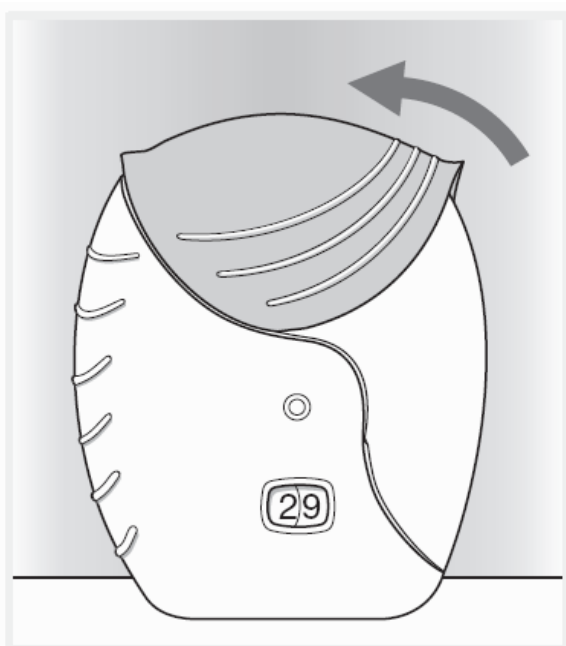
Spær ikke for luftkanalerne med dine fingre.

- **Foretag en lang, jævn, dyb indånding. Hold vejret så længe som muligt (i mindst 3-4 sekunder).**
- **Fjern inhalatoren fra munden.**
- **Pust stille og roligt ud.**

Det er ikke sikkert, at du kan smage eller mærke medicinen, selvom du bruger inhalatoren korrekt. Hvis du vil rengøre mundstykket, så brug en **tør serviet**, **før** du lukker beskyttelseshætten.

4. Luk inhalatoren og skyl munden

- **Skub beskyttelseshætten så langt tilbage som muligt, så den dækker for mundstykket.**



- **Efter brug af inhalatoren skylles munden med vand uden at synke det.**

Det nedsætter sandsynligheden for udvikling af bivirkninger i form af ømhed i mund eller hals.