

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG 1
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 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, 65 mikrogram umeclidiniumbromid svarende til 55 mikrogram umeclidinium og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Dette svarer til en afdelt dosis på 100 mikrogram fluticasonfuroat, 74,2 mikrogram umeclidiniumbromid svarende til 62,5 mikrogram umeclidinium 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 (inhalationspulver).

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Temybric Ellipta er indiceret til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke er velkontrolleret med en kombination af inhalationssteroid og en langtidsvirkende beta₂-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende beta₂-agonist og en langtidsvirkende muskarin-antagonist (for effekt på symptomkontrol og forebyggelse af eksacerbationer, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede og maksimale dosis er én inhalation med Temybric Ellipta 92/55/22 mikrogram én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag.

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

Særlige populationer

Ældre patienter

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

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Temybric Ellipta bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

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

Administration

Temybric Ellipta er kun beregnet til inhalation.

Instruktioner vedrørende anvendelse:

Følgende vejledning til Ellipta-inhalatoren med 30 doser (30 dages forbrug) gælder også for Ellipta-inhalatoren med 14 doser (14 dages forbrug).

a) Sådan skal du klargøre en dosis

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

Træk beskyttelseshætten ned, indtil du hører et ”klik”. Lægemidlet er nu klar til at blive inhaleret.

Dosistælleren tæller ned med 1 for at bekræfte. Hvis dosistælleren ikke tæller ned, når du hører klikket, afgiver inhalatoren ikke en dosis. Returner den til apoteket, og bed om hjælp.

b) Sådan inhaleres lægemidlet

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 fingrene.

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

Det er ikke sikkert, at du kan smage eller mærke lægemidlet, selvom inhalatoren anvendes korrekt.

Hvis du vil rengøre mundstykket, kan du bruge en tør serviet, før du skubber beskyttelseshætten tilbage.

c) Luk inhalatoren, og skyl munden

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

Skyl munden med vand uden at synke det, efter at du har brugt inhalatoren.

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

For yderligere oplysning om håndtering af inhalatoren, se pkt. 6.6.

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

Astma

Temybric Ellipta må ikke bruges til patienter med astma, fordi det ikke er blevet undersøgt hos denne patientpopulation.

Ikke til akut brug

Der er ingen kliniske data, der understøtter brugen af Temybric Ellipta til behandling af akutte tilfælde af bronkospasme eller akut eksacerbation af KOL (dvs. som nødbehandling).

Eksacerbation af sygdom

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatorer til symptomlindring kan indikere dårligere sygdomskontrol. Hvis KOL-tilstanden forværrer under behandling med Temybric Ellipta, skal der foretages en ny vurdering af patienten og af KOL-behandlingsmetoden.

Patienten bør ikke stoppe behandlingen med Temybric Ellipta uden samråd med lægen, da symptomerne kan vende tilbage efter seponering.

Paradoks bronkospasme

Administration af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol kan forårsage paradoks bronkospasme med akut hvæsen og åndenød efter indtagelse af dosis, hvilket kan være livstruende. Behandling med Temybric Ellipta skal stoppes omgående, hvis der opstår paradoks bronkospasme. Patienten skal vurderes, og en anden behandling skal om nødvendigt iværksættes.

Kardiovaskulære effekter

Der kan ses kardiovaskulære effekter såsom hjertearytmi, f.eks. atrieflimmer og takykardi, efter administration af muskarine receptorantagonister og sympatomimetika, inklusive henholdsvis umeclidinium og vilanterol. Temybric Ellipta bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med ustabil eller livstruende kardiovaskulær sygdom.

Patienter med nedsat leverfunktion

Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, som får Temybric Ellipta, 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 kortikosteroidbehandling.

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.

Andre tilstande

Temybric Ellipta bør bruges med forsigtighed hos patienter med krampelidelser eller tyreotoksikose og hos patienter, der reagerer i usædvanlig høj grad på beta₂-adrenerge agonister.

Temybric Ellipta bør administreres med forsigtighed til patienter med lungetuberkulose og til patienter med kroniske eller ubehandlede infektioner.

Antikolinergiske aktiviteter

Temybric Ellipta bør anvendes med forsigtighed hos patienter med snærvinklet glaukom eller urinretention. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på akut snærvinklet glaukom og om, at de skal stoppe med at bruge Temybric Ellipta og omgående kontakte deres læge, hvis nogen af disse tegn eller symptomer opstår.

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 endegyldigt vist 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.

Hypokalæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan, hos nogle patienter medføre signifikant hypokalæmi, som kan give kardiovaskulære bivirkninger. Faldet i serumkalium er normalt kortvarigt og kræver ikke supplerende tilskud.

Der er ikke observeret klinisk relevante hypokalæmieffekter i kliniske studier med Temybric Ellipta ved den anbefalede terapeutiske dosis. Der bør udvises forsigtighed, når Temybric Ellipta anvendes sammen med andre lægemidler, der også potentielt kan forårsage hypokalæmi (se pkt. 4.5).

Hyperglykæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre kortvarig hyperglykæmi hos nogle patienter. Der er ikke observeret klinisk relevante effekter på plasmagluose i kliniske studier med fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol ved den anbefalede terapeutiske dosis. Der er rapporter om øget blodglucoseniveau hos diabetespatienter, der er blevet behandlet med fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol, og dette skal indgå i vurderingen, når der ordineres til patienter med diabetes mellitus i anamnesen. Ved initiering af behandling med Temybric Ellipta, bør plasmagluose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvet 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/umeclidinium/vilanterol vil medføre klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner.

Interaktion med betablokkere

Beta₂-adrenerge blokkere kan svække eller antagonisere virkningen af beta₂-adrenerge agonister som f.eks. vilanterol. Hvis der er behov for betablokkere, bør kardioselektive betablokkere overvejes. Der bør dog udvises forsigtighed ved samtidig brug af både ikke-selektive og selektive betablokkere.

Interaktion med CYP3A4-hæmmere

Fluticasonfuroat og vilanterol elimineres hurtigt via omfattende førstestepassage-metabolisme medieret af enzymet CYP3A4.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. produkter, der indeholder ketoconazol, ritonavir eller cobicistat), da der er mulighed for øget systemisk eksponering for både fluticasonfuroat og vilanterol, hvilket kan føre til øget risiko for bivirkninger. Samtidig administration bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger relateret til kortikosteroider. I så fald skal patienterne monitoreres for systemiske bivirkninger relateret til kortikosteroider. Der blev udført et studie med gentaget dosering til raske forsøgspersoner af kombinationen fluticasonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogram) og ketoconazol (400 milligram, en potent CYP3A4-hæmmer). Samtidig administration øgede det gennemsnitlige AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} af fluticasonfuroat med henholdsvis 36 % og 33 %. Den øgede eksponering for 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 for vilanterol var ikke forbundet med en stigning i beta₂-agonistrelaterede systemiske virkninger på hjertefrekvens eller blodkalium.

Interaktion med CYP2D6-hæmmere/CYP2D6-polymorfi

Umeclidinium er et substrat af cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Umeclidiniums farmakokinetik ved steady-state er blevet vurderet hos frivillige raske forsøgspersoner, der mangler CYP2D6 (har nedsat stofskifte). Der blev ikke observeret nogen virkning på AUC eller C_{max} af umeclidinium ved en dosis, der var 8 gange højere end den terapeutiske dosis. Der blev observeret en stigning på ca. 1,3 gange i AUC af umeclidinium ved en dosis, der var 16 gange højere, uden effekt på C_{max} af umeclidinium. Ud fra disse ændringer betydningsfuldt forventes der ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, når

fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol administreres sammen med CYP2D6-hæmmere, eller når de administreres til patienter med genetisk nedsat CYP2D6-aktivitet (nedsat stofskifte).

Interaktion med P-glykoproteinhæmmere

Fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol er substrater for P-glykoproteintransporteren (P-gp). Virkningen af den moderate P-gp-hæmmer verapamil (240 mg én gang dagligt) på farmakokinetikken af umeclidinium og vilanterol ved steady-state er blevet vurderet hos frivillige raske forsøgspersoner. Der blev ikke observeret nogen virkning af verapamil på $C_{\max}$ af umeclidinium eller vilanterol. Der blev observeret en stigning på ca. 1,4 gange i AUC af umeclidinium uden effekt på AUC af vilanterol. Ud fra disse ændrings betydning forventes der ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, når fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol administreres samtidig med P-gp-hæmmere. Der er ikke udført kliniske farmakologiske studier med en specifik P-gp-hæmmer og fluticasonfuroat.

Andre langtidsvirkende antimuskarine stoffer og langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister

Administration af Temybric Ellipta samtidig med andre langtidsvirkende muskarine antagonist eller langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister er ikke blevet undersøgt og anbefales ikke, da det kan forstærke bivirkningerne (se pkt. 4.8 og 4.9).

Hypokalæmi

Samtidig hypokalæmisk behandling med methylxanthinderivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan forstærke den mulige hypokalæmiske virkning af beta₂-adrenerge agonister og der bør derfor udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Amning

Det vides ikke, om fluticasonfuroat, umeclidinium, vilanterol eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Der er dog påvist andre kortikosteroider, muskarine antagonist og beta₂-adrenerge agonister i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning eller behandling med Temybric Ellipta 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 om virkningen af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg viser ingen effekt af fluticasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol på fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger ved brug af Temybric Ellipta var nasopharyngitis (7 %), hovedpine (5 %) og infektion i de øvre luftveje (2 %).

Tabel over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for Temybric Ellipta er baseret på tre kliniske fase III-studier og spontane indberetninger.

Det første studie omfattede sikkerhedsdata fra 911 KOL-patienter, der har fået fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram én gang dagligt i op til 24 uger, hvoraf 210 patienter fik fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram én gang dagligt i op til 52 uger, med en aktiv komparator (studie CTT116853, FULFIL).

Det andet studie omfattede sikkerhedsdata fra 527 KOL-patienter, der fik fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol (92/55/22 mikrogram) og 528 KOL-patienter, der fik fluticasonfuroat/vilanterol (92/22 mikrogram) + umeclidinium (55 mikrogram) én gang dagligt i op til 24 uger (studie 200812).

Det tredje studie omfattede sikkerhedsdata fra 4.151 KOL-patienter, der fik fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram én gang dagligt i op til 52 uger, med to aktive komparatorer (studie CTT116855, IMPACT).

Hvor hyppigheden af bivirkningerne var forskellige mellem studier, rapporteres den højere hyppighed nedenfor.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse.

Bivirkningernes hyppighed er defineret ved hjælp af følgende konvention: 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 ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni Infektion i øvre luftveje Bronkitis Pharyngitis Rhinitis Sinuitis Influenza Nasopharyngitis Candidiasis i mund og svælg Urinvejsinfektion	Almindelig
	Virusinfektion i luftvejene	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaksi, angioødem, urticaria og udslæt	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Sløret syn (se pkt. 4.4) Glaukom Øjensmerter	Ikke almindelig
	Øget intraokulært tryk	Sjælden
Hjerte	Supraventrikulær takyarytmi	Ikke almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
	Takykardi Atrieflimmer	
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste Oropharyngeale smerter	Almindelig
	Dysfoni	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse	Almindelig
	Tør mund	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ledsmerter Rygsmertter	Almindelig
	Frakturer	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pneumoni

Hos i alt 1.810 patienter med fremskreden KOL (gennemsnitlig postbronkodilator FEV₁ ved screening på 45 % af det forventede, standardafvigelse (SD) 13 %), hvoraf 65 % havde haft en moderat/svær eksacerbation af KOL i året før indtrædelse i studiet (studie CTT116853), blev der indberettet en højere forekomst af pneumonitilfælde op til 24 uger hos patienter, der fik Temybric Ellipta (20 patienter, 2 %), end hos patienter, der fik budesonid/formoterol (7 patienter, < 1 %). Der opstod pneumoni, som krævede hospitalsindlæggelse, hos 1 % af de patienter, der fik Temybric Ellipta, og hos < 1 % af de patienter, der fik budesonid/formoterol op til 24 uger. Der blev indberettet et tilfælde af dødelig pneumoni hos en patient, der fik Temybric Ellipta. I undergruppen med 430 patienter i op til 52 uger var forekomsten af indberettet pneumoni for både Temybric Ellipta- og budesonid/formoterol-gruppen 2 %. Forekomsten af pneumoni ved brug af Temybric Ellipta er sammenlignelig med den forekomst, der blev observeret i fluticasonfuroat/vilanterol (FF/VI) 100/25-gruppen i kliniske FF/VI-studier af KOL.

I et 52-ugers studie med i alt 10.355 KOL-patienter og moderate eller svære eksacerbationer inden for de seneste 12 måneder (gennemsnitlig postbronkodilator FEV₁ ved screening på 46 % af forventede, standardafvigelse (SD) 15 %) (studie CTT116855) var forekomsten af pneumoni på 8 % (317 patienter) for Temybric Ellipta (n = 4.151), 7 % (292 patienter) for fluticasonfuroat/vilanterol (n = 4.134) og 5 % (97 patienter) for umeclidinium/vilanterol (n = 2.070). Letal pneumoni forekom hos 12 af 4.151 patienter (3,5 pr. 1.000 patientår), som fik Temybric Ellipta, 5 af 4.134 patienter (1,7 pr. 1.000 patientår), som fik fluticasonfuroat/vilanterol og 5 af 2.070 patienter (2,9 pr. 1.000 patientår), som fik umeclidinium/vilanterol.

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

Overdosering vil sandsynligvis medføre tegn, symptomer eller bivirkninger som følge af de enkelte indholdsstoffers farmakologiske virkninger (f.eks. Cushing's syndrom, cushingoide træk, binyrebarksuppression, nedsat knoglemineraltæthed, mundtørhed, visuelle akkommodationsforstyrrelser, takykardi, arytm, rysten, hovedpine, hjertebanken, kvalme, hyperglykæmi og hypokalæmi).

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med Temybric Ellipta. 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 antikolinergika herunder trestof-behandling med kortikosteroider, ATC-kode: R03AL08.

Virkningsmekanisme

Fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol er en kombination af inhaleret syntetisk kortikosteroid, langtidsvirkende muskarin receptorantagonist og langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (ICS/LAMA/LABA). Efter oral inhalation virker umeclidinium og vilanterol lokalt i luftvejene ved at producere bronkodilatation via separate mekanismer, og fluticasonfuroat reducerer inflammation.

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat er et kortikosteroid med potent antiinflammatorisk effekt. Den præcise mekanisme bag fluticasonfuroats effekt på 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.

Umeclidinium

Umeclidinium er en langtidsvirkende muskarin receptorantagonist (også kaldet et antikolinergikum). Umeclidinium udøver sin bronkodilaterende aktivitet ved at hæmme bindingen af acetylcholin kompetitivt med muskarine receptorer på luftvejenes glatte muskulatur. Det viser langsom reversibilitet ved den humane muskarine M₃-receptorundertype *in vitro* og er langtidsvirkende *in vivo*, når det administreres direkte til lungerne i prækliniske modeller.

Vilanterol

Vilanterol er en selektiv, langtidsvirkende beta₂-adrenerg receptoragonist (LABA). De farmakologiske effekter af beta₂-adrenerge agonister, herunder vilanterol, 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.

Farmakodynamisk virkning

Hjerte-elektrofysiologi

Virningen af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på QT-intervallet er ikke blevet evalueret i et grundigt QT-studie (TQT). TQT-studier af FF/VI og umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) viste ikke klinisk relevante virkninger på QT-intervallet ved kliniske doser af FF, UMEC og VI.

Der blev ikke observeret klinisk relevante virkninger på QTc-intervallet ved gennemgang af centralt aflæste EKG'er fra 911 forsøgspersoner med KOL, som blev eksponeret for fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol i op til 24 uger, eller i undergruppen på 210 forsøgspersoner, der blev eksponeret i op til 52 uger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram), der administreres én gang dagligt, er blevet evalueret hos patienter med en klinisk KOL-diagnose i to studier med aktiv kontrol og i et enkelt, non-

inferiorstudie. Alle tre studier var multicenter, randomiserede, dobbeltblindede studier, der krævede, at patienterne var symptomatiske med en CAT-score (*COPD Assessment Test*) ≥ 10 og havde modtaget KOL-vedligeholdelsesbehandling i mindst 3 måneder før indtrædelse i studiet.

FULFIL (CTT116853) var et 24-ugers studie (n = 1.810) med forlængelse op til 52 uger i en undergruppe af forsøgspersoner (n = 430), der sammenlignede Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med budesonid/formoterol 400/12 mikrogram (BUD/FOR) administreret to gange dagligt. Ved screening var den gennemsnitlige postbronkodilator FEV₁ på 45 % af det forventede, og 65 % af patienterne indberettede én eller flere moderate/svære eksacerbationer inden for det seneste år.

IMPACT (CTT116855) var et 52-ugers studie (n = 10.355), der sammenlignede Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med fluticasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (FF/VI) og umeclidinium/vilanterol 55/22 mikrogram (UMEC/VI). Ved screening var den gennemsnitlige postbronkodilator FEV₁ på 46 % af det forventede, og over 99 % af patienterne indberettede én eller flere moderate/svære eksacerbationer inden for det seneste år.

Ved indtrædelse i studiet var de mest almindelige KOL-lægemidler, der blev indberettet i FULFIL- og IMPACT-studierne, ICS + LABA + LAMA (henholdsvis 28 % og 34 %), ICS + LABA (henholdsvis 29 % og 26 %), LAMA + LABA (henholdsvis 10 % og 8 %) og LAMA (henholdsvis 9 % og 7 %). Disse patienter har muligvis også taget andre KOL-lægemidler (f.eks. mucolytika eller leukotrien-receptorantagonister).

Studie 200812 var et 24-ugers non-inferiorstudie (n = 1.055), der sammenlignede Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med FF/VI (92/22 mikrogram) + UMEC (55 mikrogram), der blev administreret samtidig som en multi-inhalatorbehandling én gang dagligt hos patienter med moderate eller svære eksacerbationer inden for de seneste 12 måneder.

Lungefunktion

I FULFIL var de bronkodilatoriske virkninger med Temybric Ellipta evidente på den første behandlingsdag og blev opretholdt i løbet af behandlingsperioden på 24 uger (ændringerne i forhold til baseline i FEV₁ var 90-222 ml på dag 1 og 160-339 ml i uge 24). Temybric Ellipta medførte en signifikant forbedring ($p < 0,001$) i lungefunktionen (defineret ved en gennemsnitlig ændring fra FEV₁-baseline i uge 24) (se tabel 1), og forbedringen blev opretholdt i undergruppen af patienter, der fortsatte behandlingen til uge 52.

Tabel 1. Endepunkt for lungefunktion i FULFIL

	Temybric Ellipta (n = 911)	BUD/FOR (n = 899)	Behandlingsforskel (95 % CI)
			Sammenligning med BUD/FOR
Trough FEV ₁ (l) i uge 24, gennemsnitlig LS-ændring fra baseline (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen i første sekund; l = liter; LS = mindste kvadrater; SE = standardfejl, n = antal i *intention to treat*; CI = konfidensinterval, ^a Statistisk signifikant behandlingsforskel for FF/UMEC/VI ift. BUD/FOR, som ligeledes blev observeret ved de øvrige vurderingstidspunkter (uge 2, 4 og 12).

I IMPACT medførte Temybric Ellipta en signifikant forbedring ($p < 0,001$) i lungefunktionen sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI over en 52-ugers periode (se tabel 2).

Tabel 2 – Endepunkt for lungefunktion i IMPACT

	Temybric Ellipta (n = 4.151)	FF/VI (n = 4.134)	UMEC/VI (n = 2.070)	Behandlingsforskel (95 % CI)	
				Sammenligning Temybric ift. FF/VI	Sammenligning Temybric ift. UMEC/VI

Trough FEV ₁ (l) i uge 52, gennemsnitlig LS-ændring fra baseline (SE) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069
---	------------------	-------------------	------------------	-----------------------	-----------------------

FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen i første sekund; l = liter; LS = mindste kvadrater; SE = standardfejl; n = antal i *intention to treat*; CI = konfidensinterval, ^a Statistisk signifikant behandlingsforskel for FF/UMEC/VI ift. FF/VI og FF/UMEC/VI ift. UMEC/VI, som ligeledes blev observeret ved de øvrige vurderingstidspunkter (uge 4, 16, 28 og 40).

I studie 200812 var Temybric Ellipta non-inferior sammenlignet med FF/VI + UMEC, som blev administreret samtidig i to inhalatorer, i forbedringen fra FEV₁-baseline i uge 24. Den forud specificerede non-inferiore margin var 50 ml.

Eksacerbationer

I løbet af 52 uger i IMPACT medførte Temybric Ellipta en signifikant reduktion ($p < 0,001$) i den årlige frekvens af moderate/svære eksacerbationer på 15 % (95 % CI: 10; 20) sammenlignet med FF/VI (frekvens; 0,91 ift. 1,07 tilfælde pr. patientår) og på 25 % (95 % CI: 19; 30) sammenlignet med UMEC/VI (frekvens; 0,91 ift. 1,21 tilfælde pr. patientår). I FULFIL medførte Temybric Ellipta en signifikant reduktion ($p = 0,002$) i den årlige frekvens af moderate/svære eksacerbationer på 35 % (95 % CI: 14; 51) sammenlignet med BUD/FOR, baseret på data op til 24 uger.

I IMPACT medførte Temybric Ellipta en signifikant forlængelse i tiden til første moderate/svære eksacerbation og et signifikant fald ($p < 0,001$) i risikoen for moderate/svære eksacerbationer målt ved tid til første eksacerbation, sammenlignet med både FF/VI (14,8 %; 95 % CI: 9,3; 19,9) og UMEC/VI (16,0 %; 95 % CI: 9,4; 22,1). I FULFIL medførte Temybric Ellipta et signifikant fald i risikoen for en moderat/svær eksacerbation sammenlignet med BUD/FOR over 24 uger (33 %; 95 % CI: 12; 48; $p = 0,004$).

I IMPACT reducerede behandlingen med Temybric Ellipta den årlige frekvens af svære eksacerbationer (dvs. der krævede hospitalsindlæggelse eller resulterede i død) med 13 % sammenlignet med FF/VI (95 % CI: -1, 24; $p = 0,064$). Behandling med Temybric Ellipta medførte en signifikant reduktion i den årlige frekvens af svære eksacerbationer med 34 % sammenlignet med UMEC/VI (95 % CI: 22,44; $p < 0,001$).

Helbredsrelateret livskvalitet

Temybric Ellipta medførte en signifikant forbedring ($p < 0,001$) i helbredsrelateret livskvalitet (målt ved hjælp af SGRQ-score [*St. George's Respiratory Questionnaire*]) i både FULFIL (uge 24) når sammenlignet med BUD/FOR (-2,2 enheder; 95 % CI: -3,5; -1,0) og IMPACT (uge 52) når sammenlignet med FF/VI (-1,8 enheder; 95 % CI: -2,4; -1,1) og UMEC/VI (-1,8 enheder; 95 % CI: -2,6; -1,0).

En større procentdel af patienter, der fik Temybric Ellipta, reagerede med en klinisk betydningsfuld forbedring i SGRQ-score i FULFIL i uge 24 sammenlignet med BUD/FOR (henholdsvis 50 % og 41 %), oddsratio af respons ift. ikke-respons (OR) (1,41; 95 % CI: 1,16; 1,70) og i IMPACT i uge 52 sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI (henholdsvis 42 %, 34 % og 34 %), OR ift. FF/VI (1,41; 95 % CI: 1,29; 1,55) og OR ift. UMEC/VI (1,41; 95 % CI: 1,26; 1,57); alle behandlingssammenligninger var statistisk signifikante ($p < 0,001$).

I FULFIL var andelen af patienter, der var CAT-responderter (defineret som 2 enheder under baseline eller lavere) i uge 24, signifikant højere ($p < 0,001$) for patienter behandlet med Temybric Ellipta sammenlignet med BUD/FOR (53 % ift. 45 %; OR 1,44; 95 % CI: 1,19; 1,75). I IMPACT var andelen af patienter, der var CAT-responderter i uge 52, signifikant højere ($p < 0,001$) for patienter behandlet med Temybric Ellipta (42 %) sammenlignet med FF/VI (37 %; OR 1,24; 95 % CI: 1,14; 1,36) og UMEC/VI (36 %; OR 1,28; 95 % CI: 1,15; 1,43).

Symptomlindring

Åndenød blev målt ved hjælp af TDI-fokalscore (*Transition Dyspnoe Index*) i uge 24 i FULFIL og uge 52 i IMPACT (en undergruppe af patienter, $n = 5.058$). I FULFIL var andelen af responderter ifølge TDI (defineret som mindst 1 enhed) signifikant højere ($p < 0,001$) for Temybric Ellipta sammenlignet

med BUD/FOR (61 % ift. 51 %; OR 1,61; 95 % CI: 1,33; 1,95). I IMPACT var andelen af respondenter også signifikant højere ($p < 0,001$) for Temybric Ellipta (36 %) sammenlignet med FF/VI (29 %; OR 1,36; 95 % CI: 1,19; 1,55) og UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95 % CI: 1,13; 1,57).

I FULFIL forbedrede Temybric Ellipta daglige symptomer på KOL som vurderet ved E-RS: Samlet KOL score sammenlignet med BUD/FOR (fald på ≥ 2 enheder fra baseline). Andelen af respondenter i uge 21-24 var signifikant højere ($p < 0,001$) for patienter behandlet med Temybric Ellipta sammenlignet med BUD/FOR (henholdsvis 47 % og 37 %; OR 1,59; 95 % CI: 1,30; 1,94).

Brug af akutmedicin

I FULFIL medførte Temybric Ellipta en signifikant reduktion ($p < 0,001$) i brugen af akutmedicin mellem uge 1-24 sammenlignet med BUD/FOR (behandlingsforskel: -0,2 tilfælde pr. dag; 95 % CI: -0,3; -0,1).

I IMPACT medførte Temybric Ellipta en signifikant reduktion ($p < 0,001$) i brugen af akutmedicin (tilfælde pr. dag) i hver periode på 4 uger sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI. I uge 49-52 var behandlingsforskellen -0,28 (95 % CI: -0,37; -0,19) når sammenlignet med FF/VI og -0,30 (95 % CI: -0,41; -0,19) når sammenlignet med UMEC/VI.

Natlige opvågninger

I IMPACT medførte Temybric Ellipta en statistisk signifikant reduktion i det gennemsnitlige antal natlige opvågninger som følge af KOL sammenlignet med FF/VI (-0,05; 95 % CI: -0,08; -0,01; $p = 0,005$) og med UMEC/VI (-0,10; 95 % CI: -0,14; -0,05; $p < 0,001$) i uge 49 til 52. Der blev observeret signifikante reduktioner ved alle andre tidspunkter for UMEC/VI ($p < 0,001$) og ved alle bortset fra to af tidspunkterne for FF/VI ($p \leq 0,021$).

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Når fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol blev administreret sammen via inhalation fra en enkelt inhalator til raske forsøgspersoner, svarede farmakokinetikken i hver komponent til den farmakokinetik, der blev observeret, når hvert af de aktive stoffer blev administreret enten som kombination af fluticasonfuroat/vilanterol eller som en kombination af umeclidinium/vilanterol eller umeclidinium monoterapi.

Der blev foretaget PK-populationsanalyser for FF/UMEC/VI ved hjælp af et kombineret PK-datasæt fra tre fase III-studier i 821 KOL-forsøgspersoner. De systemiske niveauer ($C_{\max}$ ved steady-state og AUC) af FF, UMEC og VI efter FF/UMEC/VI i en enkelt inhalator (tredobbelt kombination) var inden for intervallet af de niveauer, der blev observeret efter FF/VI + UMEC som to inhalatorer, dobbelte kombinationer (FF/VI og UMEC/VI), samt efter individuelle enkeltinhalatorer (FF, UMEC og VI). En kovariant analyse viste en højere tilsyneladende clearance (42 %) af FF ved sammenligning af FF/VI med FF/UMEC/VI, dette anses ikke som klinisk relevant.

Absorption

Fluticasonfuroat

Efter administration ved inhalation af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol til raske forsøgspersoner blev der opnået $C_{\max}$ af fluticasonfuroat efter 15 minutter. Den absolutte biotilgængelighed for fluticasonfuroat ved administration som inhalation af fluticasonfuroat/vilanterol var 15,2 %, primært på grund af absorption af den inhalerede del af dosis, der leveres til lungerne, med en ubetydelig andel fra oral absorption. Efter gentaget inhalation af fluticasonfuroat/vilanterol blev der opnået steady-state inden for 6 dage med en akkumulering på op til 1,6 gange.

Umeclidinium

Efter administration ved inhalation af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol til raske forsøgspersoner blev der opnået $C_{\max}$ af umeclidinium efter 5 minutter. Den absolutte biotilgængelighed for inhaleret umeclidinium var 13 % i gennemsnit med en ubetydelig andel fra oral absorption. Efter gentaget inhalation af umeclidinium blev der opnået steady-state inden for 7-10 dage med en akkumulering på 1,5-2 gange.

Vilanterol

Efter administration ved inhalation af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol til raske forsøgspersoner blev der opnået $C_{\max}$ af vilanterol efter 7 minutter. Den absolutte biotilgængelighed for inhaleret vilanterol var 27 % med en ubetydelig andel fra oral absorption. Efter gentaget inhalation af umeclidinium/vilanterol blev der opnået steady-state inden for 6 dage med en akkumulering på op til 1,5 gange.

Fordeling

Fluticasonfuroat

Efter intravenøs administration af fluticasonfuroat til frivillige raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady-state 661 liter. Fluticasonfuroat har lav association med røde blodlegemer. Fluticasonfuroats *in vitro*-plasma-proteinbinding i humant plasma var høj – i gennemsnit > 99,6 %.

Umeclidinium

Efter intravenøs administration af umeclidinium til frivillige raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige fordelingsvolumen 86 liter. *In vitro*-plasma-proteinbindingen i humant plasma var i gennemsnit 89 %.

Vilanterol

Efter intravenøs administration af vilanterol til frivillige raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady-state 165 liter. Vilanterol har lav association med røde blodlegemer. *In vitro*-plasma-proteinbindingen i humant plasma var i gennemsnit 94 %.

Biotransformation

Fluticasonfuroat

In vitro-studier har vist, at fluticasonfuroat primært metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat for P-gp-transporteren. Den primære metaboliske rute for fluticasonfuroat er hydrolyse af S-fluoromethylcarbothioatgruppen til metabolitter med signifikant reduceret kortikosteroidaktivitet. Den systemiske eksponering for metabolitterne er lav.

Umeclidinium

In vitro-studier har vist, at umeclidinium primært metaboliseres af cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) og er et substrat for P-gp-transporteren. De primære metaboliske ruter for umeclidinium er oxidative (hydroxylering, O-dealkylering) efterfulgt af konjugering (glukuronidering osv.), hvilket giver en række forskellige metabolitter enten med reduceret farmakologisk aktivitet, eller hvor den farmakologiske aktivitet ikke er fastsat. Den systemiske eksponering for metabolitterne er lav.

Vilanterol

In vitro-studier har vist, at vilanterol primært metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat for P-gp-transporteren. De primære metaboliske ruter for vilanterol er O-dealkylering til en række forskellige metabolitter med signifikant reduceret β_1 - og β_2 -adrenerg agonistaktivitet. De metaboliske plasmaprofiler efter oral administration af vilanterol i et studie af radioaktivt mærkede stoffer i mennesker svarede til høj førstepassage-metabolisme. Den systemiske eksponering for metabolitterne er lav.

Elimination

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroats tilsyneladende plasmahalveringstiden efter inhalation af fluticasonfuroat/vilanterol var 24 timer i gennemsnit. Efter intravenøs administration var halveringstiden i eliminationsfasen 15,1 timer i gennemsnit. Plasmaclearance efter intravenøs administration var 65,4 liter pr. time. Udskillelse i urin udgjorde ca. 2 % af den intravenøst administrerede dosis. Efter oral administration blev fluticasonfuroat primært elimineret hos mennesker via metabolisering, hvor metabolitterne næsten udelukkende blev udskilt med fæces, og < 1 % af den genfundne radioaktive dosis blev elimineret i urinen.

Umeclidinium

Umeclidiniums plasmahalveringstiden efter inhalation i 10 dage var 19 timer i gennemsnit, og 3-4 % af det aktive stof blev udskilt i uændret form i urinen ved steady-state. Plasmaclearance efter intravenøs administration var 151 liter pr. time. Efter intravenøs administration blev ca. 58 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis udskilt med fæces, og ca. 22 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis blev udskilt i urinen. Udskillelsen af det lægemiddelrelaterede materiale med fæces efter intravenøs administration indikerede galdeseekretion. Efter oral administration blev 92 % af den administrerede radioaktivt mærkede dosis udskilt primært med fæces. Under 1 % af den oralt administrerede dosis (1 % af den genfundne radioaktivitet) blev udskilt i urinen, hvilket tyder på minimal absorption efter oral administration.

Vilanterol

Vilanterols plasmahalveringstiden efter inhalation i 10 dage var 11 timer i gennemsnit. Plasmaclearance for vilanterol efter intravenøs administration var 108 liter pr. time. Efter oral administration af radioaktivt mærket vilanterol blev 70 % af det radioaktivt mærkede stof udskilt i urinen og 30 % med fæces. Den primære elimination af vilanterol skete via metabolisering efterfulgt af udskilning af metabolitter i urin og fæces.

Særlige populationer

Ældre

Alderens indvirkning på farmakokinetikken af fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol blev evalueret i populationsfarmakokinetikanalysen. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger, der krævede dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Virkningen af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol er ikke blevet evalueret hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Der er dog foretaget studier med fluticasonfuroat/vilanterol og umeclidinium/vilanterol, der ikke viste nogen evidens for stigning i den systemiske eksponering for fluticasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol. Der er foretaget *in vitro*-proteinbindingsstudier hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og frivillige raske forsøgspersoner, og der blev ikke registreret klinisk signifikant evidens for ændret proteinbinding.

Virkningen af hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol er ikke blevet evalueret hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion. Der er dog foretaget studier med fluticasonfuroat/vilanterol og umeclidinium/vilanterol.

Fluticasonfuroat/vilanterol-komponenten i Temybric Ellipta er blevet vurderet hos patienter med alle sværhedsgrader af nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B eller C). I forbindelse med fluticasonfuroat viste patienter med moderat nedsat leverfunktion op til 3 gange så høj systemisk eksponering (FF 184 mikrogram). Derfor fik patienter med svært nedsat leverfunktion halv dosis (FF 92 mikrogram). Ved denne dosis blev der ikke observeret nogen virkning på den systemiske eksponering. Der opfordres derfor til forsigtighed ved moderat til svært nedsat leverfunktion, men der anbefales ikke en specifik dosisjustering baseret på leverfunktionen. Der var ikke nogen signifikant stigning i den systemiske eksponering for vilanterol.

Patienter med moderat nedsat leverfunktion viste ikke nogen tegn på stigning i den systemiske eksponering for hverken umeclidinium eller vilanterol (C_{max} og AUC). Umeclidinium er ikke blevet evalueret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Andre særlige populationer

Virkningerne af race, køn og vægt på farmakokinetikken af fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol blev ligeledes vurderet i populationsfarmakokinetikanalysen.

Hos 113 østasiatiske forsøgspersoner med KOL (japansk og østasiatisk herkomst), som fik FF/UMEC/VI fra en enkelt inhalator (27 % af forsøgspersonerne), lå estimerne for fluticasonfuroat $AUC_{(ss)}$ i gennemsnit 30 % højere end hos kaukasiske forsøgspersoner. Disse højere systemiske eksponeringer forbliver dog under tærsklen for FF-induceret reduktion af serum- og urinkortisol og betragtes ikke som klinisk relevante.

Race havde ingen indvirkning på estimerne af de farmakokinetiske parametre for umeclidinium eller vilanterol hos KOL-patienter.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle, der kræver dosisjustering baseret på race, køn eller vægt, ved systemisk eksponering for fluticasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol.

Med hensyn til andre patientkarakteristika viste et studie af personer med nedsat CYP2D6-stofskifte ingen tegn på en klinisk signifikant effekt af genetisk CYP2D6-polymorfi på systemisk eksponering for umeclidinium.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De farmakologiske og toksikologiske effekter, der blev set med fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol i non-kliniske studier, var typisk de samme, som normalt ses med glukokortikoider, muskarine receptorantagonister og β_2 -adrenerge receptoragonister. Administration af kombineret fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol til hunde medførte ikke signifikant ny toksicitet eller markante eksacerbationer af forventede resultater associeret med enkeltstående fluticasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol.

Genotoksicitet og carcinogent potentiale

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat var ikke genotoksisk i en række standardstudier og ikke carcinogent ved livslang inhalationsbehandling hos rotter og mus ved eksponeringer henholdsvis 1,4 eller 2,9 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved en daglig dosis på 92 mikrogram fluticasonfuroat, baseret på AUC.

Umeclidinium

Umeclidinium var ikke genotoksisk i en række standardstudier og ikke carcinogent ved livslang inhalationsbehandling hos mus og rotter ved eksponeringer på henholdsvis ≥ 20 og ≥ 17 gange højere

end dem, der opnås hos mennesker ved en daglig dosis på 55 mikrogram umeclidinium, baseret på AUC.

Vilanterol

Vilanterol (som alfaphenylcinnamat) og triphenyleddikesyre var ikke genotoksiske, hvilket indikerer, at vilanterol (som trifenatat) ikke udgør en genotoksisk risiko 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 0,9 og 22 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved en daglig dosis på 22 mikrogram vilanterol, baseret på AUC.

Reproduktionstoksicitet

Fluticasonfuroat, umeclidinium og vilanterol havde ingen bivirkninger på fertiliteten blandt hanrotter og hunrotter.

Fluticasonfuroat

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 6,6 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved en daglig dosis på 92 mikrogram, baseret på AUC. Fluticasonfuroat havde ingen negative virkninger på den præ- eller postnatale udvikling hos rotter.

Umeclidinium

Umeclidinium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I et præ- og postnalt studie medførte subkutan administration af umeclidinium til rotter lavere maternel kropsvægtsøgning og madindtag samt en lidt lavere kropsvægt hos ungerne før ophør af diegivning for moderdyr, der fik en dosis på 180 mikrogram/kg/dag (ca. 61 gange højere end det, der opnås hos mennesker ved en daglig dosis på 55 mikrogram umeclidinium, baseret på AUC).

Vilanterol

Vilanterol var ikke teratogent hos rotter. I inhalationsstudier med kaniner medførte vilanterol virkninger, der lignede dem, der ses med andre beta₂-adrenerge agonister (ganespalte, åbne øjenlåg, sammenvoksning ved sternum og abnormt bøjede lemmer/malrotation). Ved subkutan administration var der ingen effekter ved eksponeringer, der var 62 gange højere end dem, der opnås hos mennesker ved en daglig dosis på 22 mikrogram, baseret på AUC. Vilanterol havde ingen negative virkninger på den præ- eller postnatale udvikling hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Opbevaringstid efter anbrud af bakken: 6 uger

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

Opbevar inhalatoren i den forseglede bakke for at beskytte mod fugt, og tag den først ud umiddelbart før første brug.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ellipta-inhalatoren består af en lysegrå inhalator med en beige 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, polyethylen med høj densitet, polyoxymethylen, polybutylenterephthalat, acrylonitrilbutadienstyren, polycarbonat og rustfrit stål.

Inhalatoren indeholder to blistere i aluminiumfolielaminat, der i alt leverer 14 eller 30 doser (til 14 eller 30 dages forbrug). Den ene blister indeholder fluticasonfuroat og den anden blister indeholder umeclidinium (som bromid) og vilanterol (som trifrenat).

Pakningsstørrelser med inhalator med 14 eller 30 doser.

Multipakning med inhalatorer med 90 (pakning med 3 x 30 doser).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Ellipta-inhalatoren indeholder afdelte doser og er klar til brug.

Inhalatoren er pakket i en bakke, der indeholder en pose med tørremiddel for at beskytte mod fugt. Efter åbning skal posen med tørremiddel kasseres og må ikke åbnes, spises eller inhaleres. Patienten skal informeres om, at bakken ikke må åbnes, før patienten er klar til at inhalere en dosis.

Inhalatoren er i "lukket" position, når den tages ud af den forseglede bakke. På inhalatorens etiket og æske er et felt, hvor datoen for "Kasseres senest" skal angives. Datoen skal noteres, så snart

inhalatoren er taget ud af bakken. 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.

Hvis beskyttelseshætten på inhalatoren åbnes og lukkes, uden at lægemidlet 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.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1378/001
EU/1/19/1378/002
EU/1/19/1378/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BLAG 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, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

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

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 92 mikrogram fluticasonfuroat, 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactose og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt.
1 inhalator med 14 doser
1 inhalator med 30 doser

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIGT

Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.
Kasseres senest:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °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 Trading Services Limited.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1378/001
EU/1/19/1378/002

13. BATCHNUMMER

Lot

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

temybric ellipta

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)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 92 mikrogram fluticasonfuroat, 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: lactose og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIGT

Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °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 Trading Services Limited.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1378/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLÆVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

temybric ellipta

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

INTERMEDIÆR YDRE KARTON (UDEN BLUE BOX – KUN MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt
fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver afgivet dosis indeholder 92 mikrogram fluticasonfuroat, 55 mikrogram umeclidinium (svarende til 65 mikrogram umeclidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactose og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ÉN GANG DAGLIGT

Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger.
Kasseres senest:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °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 Trading Services Limited.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

temybric ellipta

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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL BAKKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92/55/22 µg inhalationspulver
fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
GSK-logo

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****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Temybric Ellipta 92/55/22 µg inhalationspulver
fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Holdbarhed efter anbrud: 6 uger
Kasseres senest:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

14 doser
30 doser

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, afdelt fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 du får bivirkninger, herunder 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 bruge Temybric Ellipta
 3. Sådan skal du bruge Temybric Ellipta
 4. Bivirkninger
 5. Opbevaring
 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
- Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Temybric Ellipta indeholder tre aktive stoffer ved navn fluticasonfuroat, umeclidiniumbromid og vilanterol. Fluticasonfuroat tilhører en gruppe lægemidler, som hedder kortikosteroider, men som ofte bare kaldes steroider. Umeclidiniumbromid og vilanterol tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes bronkodilatorer.

Anvendelse

Temybric Ellipta bruges til at behandle kronisk obstruktiv lungesygdom (**KOL**) hos voksne. KOL er en langvarig tilstand, der er karakteriseret ved vejrtrækningsbesvær, som langsomt forværres.

Ved KOL bliver musklerne omkring luftvejene spændt, hvilket gør det svært at trække vejret. Dette lægemiddel udvider disse muskler i lungerne, ved at reducere hævelsen og irritationen i de små luftveje i lungerne, hvilket gør det lettere for luften at komme ind og ud af lungerne. Når det bruges regelmæssigt, hjælper det med at holde dine vejrtrækningsproblemer under kontrol og reducere KOL's indvirkning på din dagligdag.

Temybric Ellipta skal bruges hver dag og ikke kun, når du har problemer med vejrtrækningen eller andre symptomer på KOL. 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.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Temybric Ellipta

Brug ikke Temybric Ellipta

- hvis du er allergisk over for fluticasonfuroat, umeclidinium, vilanterol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Temybric Ellipta

- hvis du har **astma** (Temybric Ellipta må ikke bruges til at behandle astma)
- hvis du har **hjerterproblemer** eller **højt blodtryk**
- hvis du har **leverproblemer**
- hvis du har **lungetuberkulose** (TB) eller **langvarige** eller **ubehandlede infektioner**
- hvis du har et problem med øjnene kaldet **snærvinklet glaukom**
- hvis du har **forstørret prostata**, **besvær med at tisse** eller en **blokering i blæren**
- hvis du lider af **epilepsi**
- hvis du har **problemer med skjoldbruskkirtlen**
- hvis du har **lavt kaliumindhold** i blodet
- hvis du har **diabetes**
- hvis du oplever sløret syn eller andre **synsforstyrrelser**.

Kontakt lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Akutte vejrtrækningsproblemer

Hvis du får trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller åndenød umiddelbart efter at have brugt Temybric Ellipta-inhalatoren:

Stop med at bruge dette lægemiddel, og søg straks lægehjælp, da du kan have en alvorlig tilstand kaldet paradoks bronkospasme.

Øjenproblemer ved behandling med Temybric Ellipta

Hvis du oplever smerter eller ubehag i øjnene, midlertidigt sløret syn, synlige haloer eller farvede billeder såvel som røde øjne ved behandling med Temybric Ellipta:

Stop med at bruge dette lægemiddel, og søg straks lægehjælp, da dette kan være tegn på et akut anfald af snærvinklet glaukom.

Infektion i lungerne

Da du bruger dette lægemiddel mod KOL, kan du have øget risiko for at få lungebetændelse. Se punkt 4, "Bivirkninger" 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 **børn og unge under 18 år**.

Brug af anden medicin sammen med Temybric Ellipta

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Kontakt lægen eller apotekspersonalet hvis du er i tvivl om hvad din medicin indeholder.

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

- betablokkere (f.eks. propranolol) til behandling af højt blodtryk eller andre hjerterproblemer

- ketoconazol og itraconazol til behandling af svampeinfektioner
- clarithromycin og telithromycin til behandling af bakterieinfektioner
- ritonavir og cobicistat til behandling af hiv-infektion
- lægemidler, der sænker kaliumindholdet i dit blod, f.eks. vanddrivende midler eller visse lægemidler til behandling af KOL og astma (f.eks. methylxanthin eller steroider)
- andre langtidsvirkende lægemidler, der minder om dette lægemiddel, og som bruges til at behandle vejrtrækningsproblemer, f.eks. tiotropium eller indacaterol. Du må ikke bruge Temybric Ellipta, hvis du allerede bruger et eller flere af disse lægemidler.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler. Lægen vil muligvis overvåge dig omhyggeligt, hvis du tager nogen af disse lægemidler, da de kan øge bivirkningerne fra Temybric 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 bruger dette lægemiddel. Undlad at bruge lægemidlet, hvis du er gravid, medmindre lægen siger, at du kan bruge det.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i dette lægemiddel også kan udskilles i mælk. Hvis du ammer, skal du tale med lægen, før du bruger Temybric Ellipta. Undlad at bruge lægemidlet, hvis du ammer, medmindre lægen siger, at du kan bruge det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at dette lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Temybric Ellipta indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du bruge Temybric Ellipta

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

Den **anbefalede dosis** er én inhalation hver dag på samme tidspunkt på dagen. Du skal kun inhalere én gang dagligt, da virkningen af dette lægemiddel varer i 24 timer.

Brug ikke mere, end lægen siger.

Brug Temybric Ellipta regelmæssigt

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

Temybric 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).

Sådan bruger du inhalatoren

Du kan finde en udførlig beskrivelse i "*Brugervejledning*" i denne indlægsseddel.

Temybric Ellipta er til inhalationsbrug.

Når bakken er åbnet er Temybric Ellipta klar til brug.

Hvis dine symptomer ikke aftager

Hvis dine KOL-symptomer (åndenød, hvæsende vejrtrækning, hoste) ikke aftager, hvis de bliver værre, eller hvis du oftere inhalerer et lægemiddel med hurtig virkning:

kontakt lægen så hurtigt som muligt.

Hvis du har brugt for meget Temybric Ellipta

Hvis du har brugt for meget af dette lægemiddel, skal du **kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få rådgivning med det samme**, da du muligvis har brug for lægehjælp. Vis dem inhalatoren, pakningen eller denne indlægsseddel, hvis det er muligt. Du kan opleve, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, at du ryster, at du har synsforstyrrelser, eller at du har mundtørhed eller får hovedpine.

Hvis du har glemt at bruge Temybric Ellipta

Du må ikke inhalere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Inhaler blot den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis du får hvæsende vejrtrækning eller åndenød, skal du inhalere et lægemiddel med hurtig virkning (f.eks. salbutamol) og derefter søge lægehjælp.

Hvis du holder op med at bruge Temybric Ellipta

Tag dette lægemiddel i den periode, som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre lægen siger det, heller ikke selvom du får det bedre, da dine symptomer kan forværres.

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 over for Temybric Ellipta er sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer). Hvis du oplever nogen af de følgende symptomer, efter du har brugt Temybric Ellipta, **skal du stoppe med at bruge det og straks kontakte lægen**:

- hududslæt eller rødmen, nældefeber (*urticaria*)
- hævelse, nogle gange i ansigtet eller munden (*angioødem*)
- hvæsende vejrtrækning, hoste eller vejrtrækningsbesvær
- pludselig svaghedsfornemmelse eller svimmelhed (kan føre til besvimelse eller bevidstløshed).

Akutte vejrtrækningsproblemer

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

Lungebetændelse (pneumoni) hos KOL-patienter (almindelig bivirkning)

Kontakt lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer, mens du bruger Temybric Ellipta – det kan være symptomer på lungebetændelse:

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

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 at du har brugt Temybric Ellipta, kan det være med til at forebygge denne bivirkning
- infektion i næse, bihuler eller svælg
- infektion i de øvre luftveje

- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- smerter bagest i mund og svælg
- inflammation i bihulerne
- inflammation i lungerne (*bronkitis*)
- influenza
- almindelig forkølelse
- hovedpine
- hoste
- smertefuld og hyppig vandladning (kan være tegn på en urinvejsinfektion)
- ledsmerter
- rygsmerter
- forstoppelse.

Ikke almindelige bivirkninger

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

- uregelmæssig hjerterytme
- hurtigere hjerterytme
- hæshed
- svækkelse af knoglerne, hvilket kan føre til knoglebrud
- tør mund
- smagsforstyrrelser
- sløret syn
- forhøjet øjentryk
- øjensmerter.

Sjældne bivirkninger

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

- allergiske reaktioner (se tidligere i punkt 4).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalen eller sygeplejersken. 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 kartonen, bakken og inhalatoren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar inhalatoren i den forseglede bakke for at beskytte mod fugt og tag den først ud, når du er klar til at bruge inhalatoren første gang. 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.

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Temybric Ellipta indeholder

De aktive stoffer er fluticasonfuroat, umeclidiniumbromid og vilanterol.

Hver enkelt inhalation afgiver en leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket) på 92 mikrogram fluticasonfuroat, 65 mikrogram umeclidiniumbromid svarende til 55 mikrogram umeclidinium og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

De øvrige indholdsstoffer er lactosemonohydrat (se punkt 2 "Temybric Ellipta indeholder lactose") og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Temybric Ellipta er et afdelt inhalationspulver.

Ellipta-inhalatoren består af en lysegrå inhalator med en 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.

De aktive stoffer findes som et hvidt pulver i separate blisterstrips inde i inhalatoren. Hver inhalator indeholder enten 14 eller 30 doser (til 14 eller 30 dages forbrug). Multipakninger med 90 (3 inhalatorer med 30) doser (til 90 dages forbrug) fås også. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

GlaxoSmithKline Trading Services 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
bcsfia@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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: + 34 934 628 800
info@menarini.es

France

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

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

Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: + 39 050 971011

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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

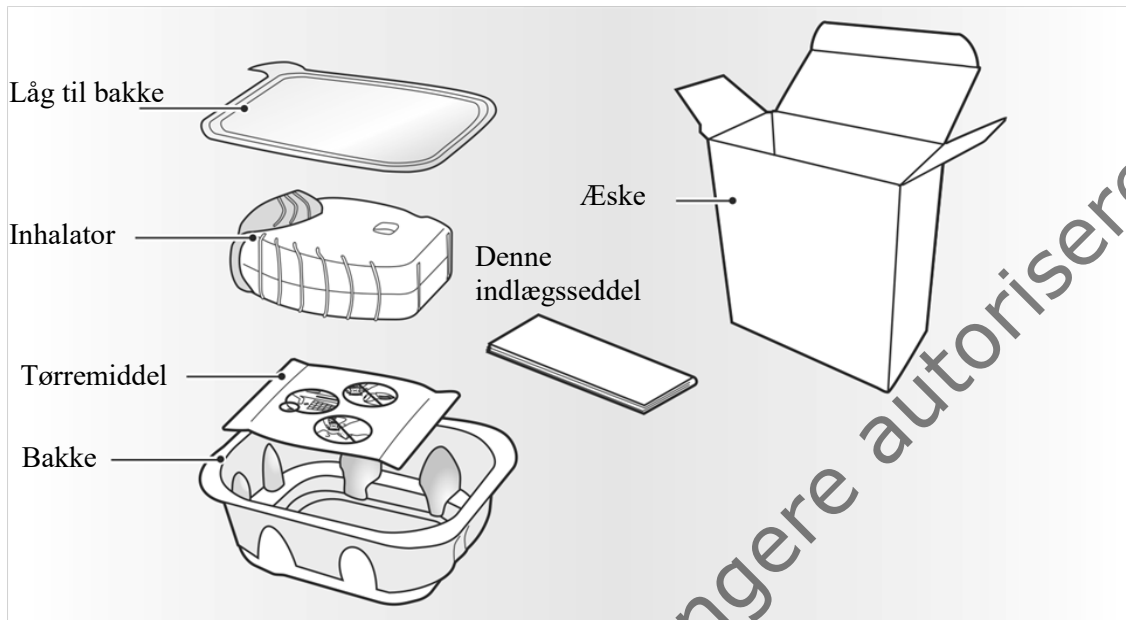
Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Brugervejledning

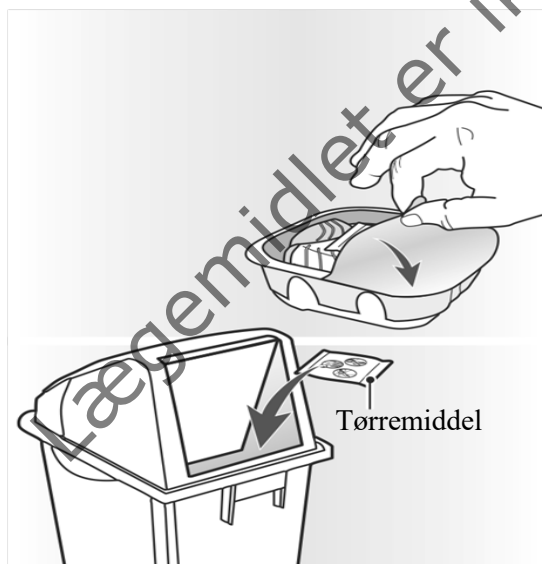
Hvad er inhalatoren?

Det er ikke nødvendigt at kontrollere, om Temybric Ellipta-inhalatoren virker korrekt, før du bruger den første gang. Den indeholder afmålte doser og er klar til brug med det samme.

Æsken med Temybric Ellipta-inhalatoren indeholder



Inhalatoren er pakket i en bakke. **Bakken må ikke åbnes, før du er klar til at inhalere en dosis af lægemidlet.** Når du er klar til at bruge inhalatoren, skal du trække låget af for at åbne bakken. Bakken indeholder en pose med tørremiddel for at mindske fugt. Smid posen med tørremiddel ud – du må **ikke** åbne, spise eller inhalere tørremidlet.



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

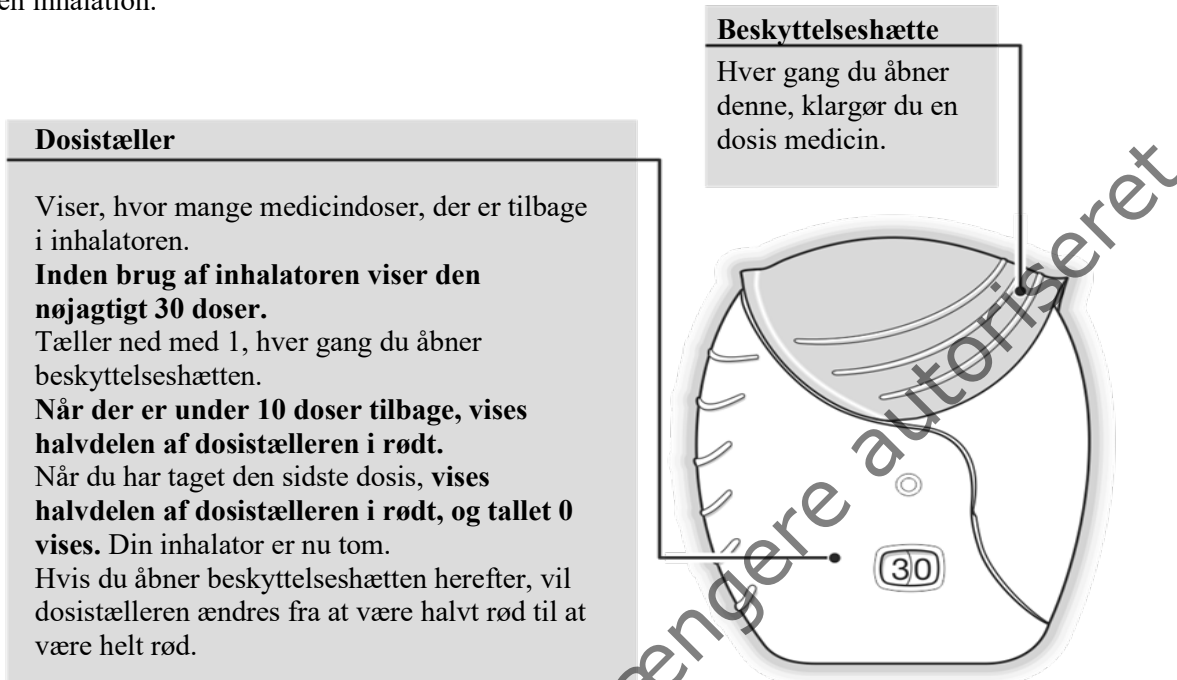
Brugervejledningen nedenfor kan anvendes enten til Ellipta-inhalatoren med 30 doser (30 dages forbrug) eller med 14 doser (14 dages forbrug).

1) Læs dette, inden du starter

Hvis du åbner og lukker beskyttelseshætten, uden at lægemidlet 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 ved et tilfælde at komme til at tage for meget medicin eller tage en dobbelt dosis i én inhalation.



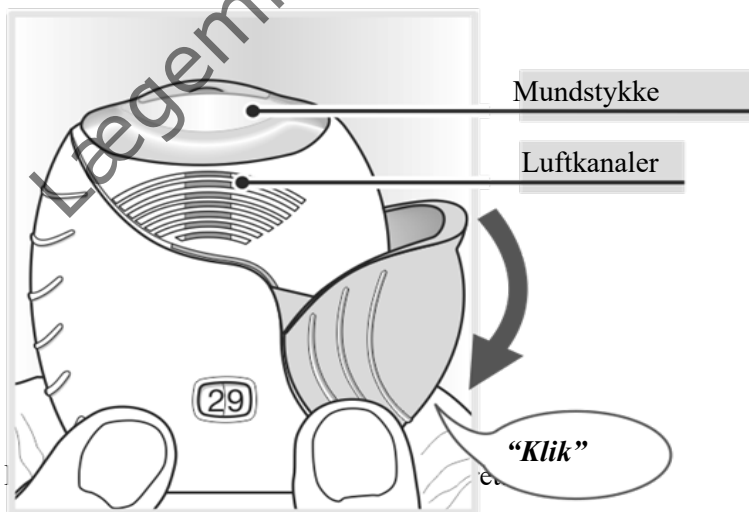
På inhalatoren med 14 doser vises halvdelen af dosistælleren i rødt når der er under 10 doser tilbage, og vil når den sidste dose er brugt, igen vise halvdelen i rødt, og tallet 0. Hvis beskyttelseshætten åbnes igen vil dosistælleren være helt rød.

2) Klargøring af dosis

Vent med at åbne beskyttelseshætten, til du er klar til at tage din dosis.

Omryst ikke inhalatoren.

- Træk beskyttelseshætten ned, indtil du hører et klik.

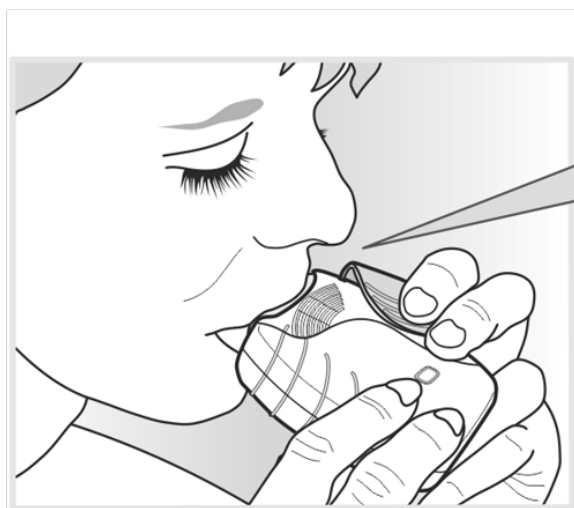


Dosistælleren tæller ned med **1** for at bekræfte.

- Hvis dosistælleren ikke tæller ned, når du hører klikket, afgiver inhalatoren ikke lægemidlet. Returner den til apoteket, og bed om hjælp.
- Inhalatoren må ikke omrystes på noget tidspunkt.

3) Inhaler lægemidlet

- 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 fingrene.



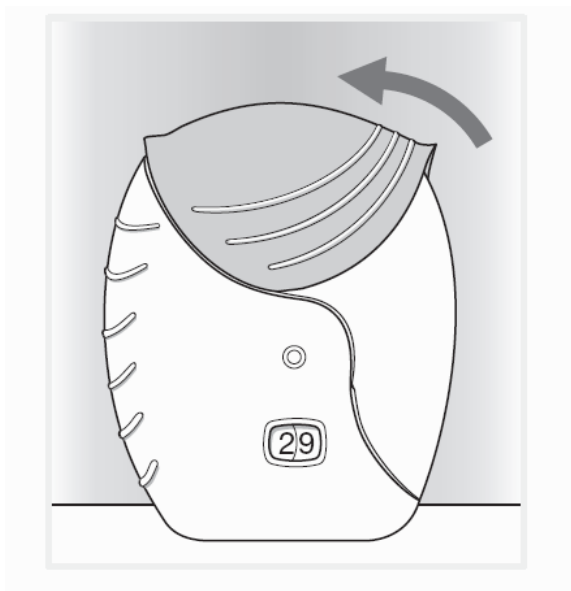
- Tag en lang, rolig og dyb indånding. Hold vejret så længe som muligt (mindst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munden.
- Pust stille og roligt ud.

Det er ikke sikkert, at du kan smage eller mærke lægemidlet, selvom du bruger inhalatoren korrekt.

Hvis du vil rengøre mundstykket, skal du bruge en **tør serviet**, **før** du lukker beskyttelseshætten.

4) Luk inhalatoren, og skyl munden

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



- **Skyl munden med vand uden at synke det, efter at du har brugt inhalatoren.**
Det nedsætter sandsynligheden for udvikling af bivirkninger i form af ømhed i mund eller hals.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret