

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vid varje inhalation avges en dos (den dos som lämnar munstycket) om 92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Detta motsvarar en avdelad dos om 100 mikrogram flutikasonfuroat och 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje avgiven dos innehåller cirka 25 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos (inhalationspulver).

Vitt pulver i ljusgrå inhalator med gult skyddslock över munstycket samt en dosräknare.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Revinty Ellipta är indicerad för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre, när kombinationsbehandling (långverkande beta₂-agonist och inhalationssteroid) är lämpligt:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroider och ”vid behovs” medicinering med inhalerade kortverkande beta₂-agonister.
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist.

KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom)

Revinty Ellipta är indicerad för symtomatisk behandling av vuxna med KOL med ett FEV₁<70 % av förväntat normalvärde (efter bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien trots regelbunden behandling med bronkdilaterande läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Astma

Patienter med astma ska ges den styrka av Revinty Ellipta som innehåller lämplig dos flutikasonfuroat (FF) för allvarlighetsgraden av sin sjukdom. Förskrivande läkare bör känna till att 100 mikrogram flutikasonfuroat (FF) en gång dagligen till patienter med astma ungefär motsvarar 250 mikrogram flutikasonpropionat (FP)

två gånger dagligen, medan 200 mikrogram FF en gång dagligen ungefär motsvarar 500 mikrogram FP två gånger dagligen.

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

En startdos med en inhalation av Revinty Ellipta 92/22 mikrogram en gång dagligen ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en låg till medelhög dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta₂-agonist. Om patienten inte uppnår tillräcklig kontroll med Revinty Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen ökas till 184/22 mikrogram, vilket kan ge förbättrad astmakontroll.

Patienter ska regelbundet undersökas av läkare så att dosen flutikasonfuroat/vilanterol hela tiden är optimal och endast ändras på läkares inrådan. Dosen ska titreras till den lägsta dos som upprätthåller effektiv symptomkontroll.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en högre dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta₂-agonist.

Patienten märker vanligen en förbättrad lungfunktion inom 15 minuter efter inhalation av Revinty Ellipta. Patienter ska dock informeras om att regelbunden daglig användning krävs för att astmasymtomen ska hållas under kontroll och att läkemedlet ska användas även vid symptomfrihet.

Om symptom uppstår mellan doserna ska en inhalerad, kortverkande beta₂-agonist tas för omedelbar lindring.

Barn under 12 år

Säkerhet och effekt för Revinty Ellipta för barn under 12 år har ännu inte fastställts för indikationen astma. Inga data finns tillgängliga.

KOL

Vuxna 18 år och äldre

En inhalation av Revinty Ellipta 92/22 mikrogram en gång dagligen.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram är inte indicerad till patienter med KOL. En dos om 184/22 mikrogram ger ingen ytterligare nytta jämfört med dosen 92/22 mikrogram och det finns en potentiellt ökad risk för pneumoni och systemiska kortikosteroidrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Patienten märker vanligen en förbättrad lungfunktion inom 16-17 minuter efter inhalation av Revinty Ellipta.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Revinty Ellipta i den pediatrika populationen för indikationen KOL.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (>65 år)

Ingen dosjustering krävs för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Studier på försökspersoner med lätt, måttlig och allvarlig leverfunktionsnedsättning visade en ökad systemisk exponering för flutikasonfuroat (både C_{max} och AUC) (se avsnitt 5.2).
Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, vilka kan löpa högre risk för systemiska biverkningar i samband med kortikosteroidanvändning.
Maximal dos till patienter med måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning är 92/22 mikrogram (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Revinty Ellipta är endast avsett för inhalation.

Läkemedlet ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.
Läkaren avgör om en dosering på morgonen eller på kvällen är lämpligast.

Om patienten missar en dos ska nästa dos tas vid vanlig tid följande dag.

Om inhalatorn förvaras i kylskåp ska den tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användning.

När inhalatorn används för första gången, finns det inget behov av att kontrollera att den fungerar korrekt eller förbereda den för användning på något särskilt sätt. Steg-för-steg-anvisningarna ska följas.

Ellipta-inhalatorn är förpackad i ett tråg innehållande torkmedel för att minska fuktigheten. Påsen med torkmedlet ska kastas och får inte öppnas, förtäras eller inhaleras.

Patienten ska informeras om att inte öppna folietråget förrän patienten är redo att inhalera en dos.

När inhalatorn plockas upp ur förpackningen är den i "låst" läge. "Kasseringsdatum" skall skrivas på avsett utrymme på inhalatorns etikett. Kasseringsdatum är 6 veckor efter öppnandet av folietråget. Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas. Folietråget kan kastas efter öppnandet.

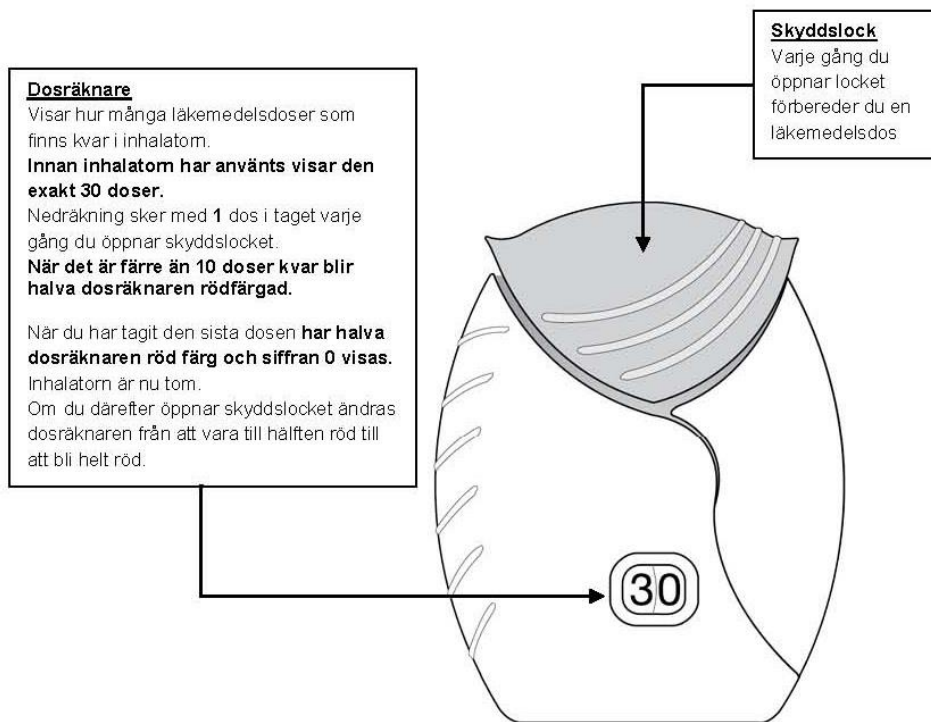
Efter inhalation ska patienten skölja munnen med vatten utan att svälja ner det.

Steg-för-steg-anvisningarna nedan för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30-dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14-dagars förbrukning).

Bruksanvisning

1. Läs detta innan du börjar

Om skyddslocket på inhalatorn öppnas och stängs utan att läkemedlet inhaleras har dosen gått förlorad. Dosen finns kvar inuti inhalatorn men det går inte längre att inhalera den.
Man kan inte av misstag ta för mycket läkemedel eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.



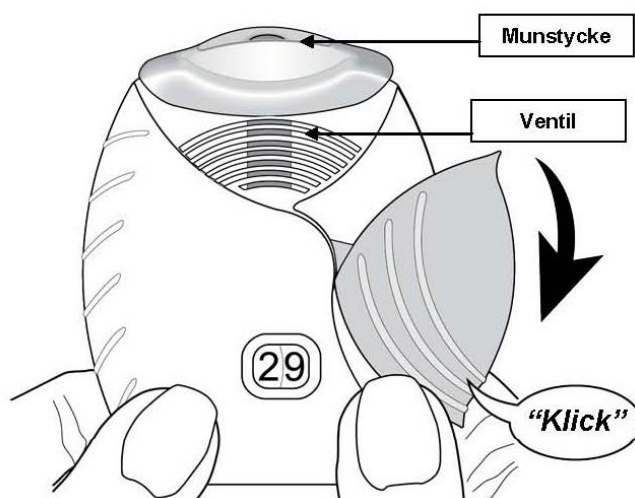
2. Förbereda en dos

Öppna skyddslocket när du är redo att inhalera en dos. **Skaka inte inhalatorn.**

Skjut skyddslocket nedåt tills du hör ett ”**klick**”.

Nu är läkemedlet klart att inhaleras. Dosräknaren räknar ner 1 dos.

Om dosräknaren inte räknar ner när du hör klickljudet kommer inhalatorn inte att avge något läkemedel. Ta med inhalatorn till apoteket för råd.



3. Inhalera läkemedlet

Håll inhalatorn bort från munnen och andas ut så mycket som känns bekvämt.

Andas inte ut i inhalatorn.

Sätt munstycket mellan läpparna och slut läpparna tätt runt munstycket.

Täpp inte till luftventilerna med fingrarna.

Ta ett långt, jämnt och djupt andetag. Håll andan så länge som möjligt (åtminstone 3-4 sekunder).

- Ta bort inhalatorn från munnen.
- Andas ut långsamt och försiktigt.



Det kan hända att du varken känner smak av eller känner att du har fått i dig läkemedlet, även om du använder inhalatorn på rätt sätt.

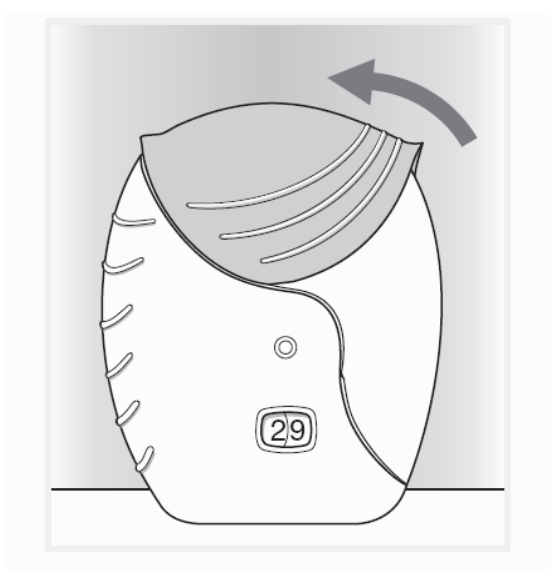
Om du vill rengöra munstycket kan du använda en **torr pappershandduk/servett, innan** du stänger locket.

4. Stäng inhalatorn och skölj munnen

Skjut skyddslocket uppåt så långt det går för att skydda munstycket.

Skölj munnen med vatten när du har använt inhalatorn, svälj inte.

På så sätt minskar risken för biverkningar i form av ont i munnen eller svalget.



4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förvärrad sjukdom

Flutikasonfuroat/vilanterol ska inte användas för att behandla akuta astmasymtom eller akuta exacerbationer vid KOL. I stället ska då en kortverkande bronkdilaterare användas. Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtomen tyder på försämrad kontroll och patienten bör undersökas av läkare.

Patienten ska inte avbryta behandlingen med flutikasonfuroat/vilanterol vid astma eller KOL utan övervakning av läkare, eftersom symtomen kan återkomma efter behandlingsavbrott.

Astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med flutikasonfuroat/vilanterol. Patienter ska rekommenderas att fortsätta med behandlingen men söka medicinsk rådgivning om astmasymtomen kvarstår eller förvärras efter att behandling med Revinty Ellipta har påbörjats.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökad väsende andning omedelbart efter doseringen. Tillståndet ska omedelbart behandlas med en kortverkande bronkdilaterare. Revinty Ellipta ska sättas ut omedelbart, patienten ska undersökas och alternativ behandling sättas in om nödvändigt.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter, t.ex. hjärtarytmier såsom supraventrikulär takykardi och extrasystole, kan uppkomma vid användning av sympatomimetika, däribland Revinty Ellipta. I en placebokontrollerad studie på patienter med måttlig KOL och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom fanns det ingen ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter som fick flutikasonfuroat/vilanterol jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Dock ska flutikasonfuroat/vilanterol användas med försiktighet till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller avvikande hjärtrytm, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller patienter predisponerade för låga halter av serumkalium.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion ska dosen 92/22 mikrogram användas och patienterna ska övervakas avseende systemiska kortikosteroidrelaterade biverkningar (se avsnitt 5.2).

Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan uppträda med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser som ordinerats för längre perioder. Sannolikheten för dessa effekter är dock betydligt mindre än med orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter är Cushing's syndrom, Cushingliknande drag, binjuresuppression, minskad bentäthet, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom, samt i mer sällsynta fall olika psykologiska störningar eller beteendestörningar, däribland psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Flutikasonfuroat/vilanterol ska administreras med försiktighet till patienter med lungtuberkulos och till patienter med kroniska eller obehandlade infektioner.

Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal kortikosteroidanvändning. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbingar ska patienten övervägas för remittering till en oftalmolog för utvärdering av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Hyperglykemi

Rapporter om förhöjda blodglukosnivåer hos diabetespatienter har förekommit. Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhaleda kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhaleda kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Pneumoni hos patienter med astma

Incidensen av pneumoni hos patienter med astma var vanligt förekommande vid den högre dosen. Incidensen av pneumoni hos patienter med astma som tog flutikasonfuroat/vilanterol 182/22 mikrogram var numeriskt högre än hos dem som tog flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram eller placebo (se avsnitt 4.8). Inga riskfaktorer kunde identifieras.

Hjälpämnen

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner medierade av flutikasonfuroat/vilanterol i kliniska doser betraktas som osannolika på grund av de låga plasmakoncentrationerna som uppnås efter inhalation.

Interaktion med betablockerare

Beta₂-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta₂-adrenerga agonister. Samtidig användning av både icke-selektiva och selektiva beta₂-adrenerga blockerare ska undvikas, om sådan användning inte är absolut nödvändig.

Interaktion med CYP3A4-hämmare

Flutikasonfuroat och vilanterol elimineras båda snabbt av omfattande första passage-metabolism medierad av leverenzymet CYP3A4.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. läkemedel innehållandes ketokonazol, ritonavir, kobicistat) eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för

både flutikasonfuroat och vilanterol. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. En interaktionsstudie med CYP3A4 vid upprepad dosering utfördes på friska försökspersoner med flutikasonfuroat/vilanterol-kombinationen (184/22 mikrogram) och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg). Samtidig administrering ökade genomsnittlig $AUC_{(0-24)}$ och C_{max} för flutikasonfuroat med 36 % respektive 33 %. Ökningen av flutikasonfuroatexponeringen var förknippad med en minskning av 0-24 timmars viktat genomsnittligt serumkortisol med 27 %. Samtidig administrering ökade genomsnittlig $AUC_{(0-t)}$ och C_{max} för vilanterol med 65 % respektive 22 %. Ökningen av vilanterolexponeringen hade inget samband med någon ökning av beta₂-agonistrelaterade systemiska effekter på hjärtfrekvens, serumkalium eller QTcF-intervall.

Interaktion med P-glykoproteinhämmare

Flutikasonfuroat och vilanterol är båda substrat för P-glykoprotein (P-gp). En klinisk farmakologisk studie på friska försökspersoner som samtidigt fick vilanterol och verapamil, en potent P-gp-hämmare och måttlig CYP3A4-hämmare, visade inte någon signifikant effekt på vilanterols farmakokinetik. Inga kliniska farmakologiska studier med en specifik P-gp-hämmare och flutikasonfuroat har utförts.

Sympatomimetiska läkemedel

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (enbart eller i kombinationsbehandling) kan förstärka biverkningarna av flutikasonfuroat/vilanterol. Revinty Ellipta ska inte ges samtidigt med andra långverkande beta₂-adrenerga agonister eller läkemedel som innehåller långverkande beta₂-adrenerga agonister.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid exponeringar som inte är kliniskt relevanta (se avsnitt 5.3). Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av flutikasonfuroat och vilanteroltrifenat till gravida kvinnor.

Administrering av flutikasonfuroat/vilanterol till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överstiger eventuella risker för fostret.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om huruvida flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Andra kortikosteroider och beta₂-agonister kan emellertid detekteras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avsluta behandling med flutikasonfuroat/vilanterol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data gällande fertilitet hos människa. Djurstudier har inte visat någon effekt av flutikasonfuroat/vilanteroltrifenat på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flutikasonfuroat eller vilanterol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Data från omfattande prövningar av astma och KOL har använts för att bestämma biverkningsfrekvensen vid användning av flutikasonfuroat/vilanterol. I det kliniska utvecklingsprogrammet för astma ingick totalt 7 034 patienter i en sammantagen bedömning av biverkningarna. I det kliniska utvecklingsprogrammet för KOL ingick totalt 6 237 patienter i en sammantagen bedömning av biverkningarna.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med flutikasonfuroat och vilanterol var huvudvärk och nasofaryngit. Undantaget pneumoni och frakturer var säkerhetsprofilen likartad för patienter med astma och KOL. Under de kliniska studierna sågs pneumoni och frakturer oftare hos patienter med KOL.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens. Följande indelning har använts för klassificering av frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning(ar)	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni* Övre luftvägsinfektion Bronkit Influensa Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, hudutslag och urtikaria	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Ångest	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga Sällsynta
Ögon	Dimsyn (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Hjärtat	Extrasystole Palpitationer Takykardi	Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Orofaryngeal smärta Sinuit Faryngit Rinit Hosta Dysfoni Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga Vanliga Sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärton	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Ryggsmärton Frakturer** Muskelkramp	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Vanliga

*, ** Se nedan beskrivning av ett urval biverkningar

*Pneumoni (se avsnitt 4.4)

I en sammanslagen analys av två replikerade ettårsstudier av patienter med måttlig till svår KOL (genomsnittlig screening-FEV₁ på 45 % av förväntat värde efter bronkdilaterare, standardavvikelse (SD) 13 %) med en exacerbation under föregående år (n=3255), var antalet fall av pneumonier per 1000 patientår 97,9 med FF/VI 184/22, 85,7 med FF/VI 92/22 och 42,3 i gruppen med VI 22. För svår pneumoni var motsvarande antalet fall per 1000 patientår 33,6, 35,5 och 7,6 vardera, medan för allvarliga pneumonier var motsvarande antal fall per 1000 patientår 35,1 för FF/VI 184/22, 42,9 med FF/VI 92/22, 12,1 med VI 22. Slutligen var antalet fall av fatala pneumonier justerade för exponering 8,8 för FF/VI 184/22 mot 1,5 för FF/VI 92/22 och 0 för VI 22.

I en placebokontrollerad studie (SUMMIT) på patienter med måttlig KOL (genomsnittlig procentuell screening-FEV₁ på 60 % av förväntat värde efter bronkdilaterare, SD 6 %), och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, var incidensen av pneumoni med FF/VI, FF, VI respektive placebo: biverkningar (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); allvarliga biverkningar (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); dödsfall under behandling bedömda som orsakade av pneumoni (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); och exponeringsjusterade frekvenser (per 1 000 behandlingsår) var: biverkningar (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); allvarliga biverkningar (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); dödsfall under behandling bedömda som orsakade av pneumoni (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

I en sammanslagen analys av 11 studier av astma (7 034 patienter) var pneumoniincidensen per 1000 patientår 18,4 för FF/VI 184/22 mot 9,6 för FF/VI 92/22 och 8,0 i placebogruppen.

****Frakturer**

I två likadana 12-månadersstudier med totalt 3 255 patienter med KOL var den totala frakturincidensen låg i alla behandlingsgrupper, med högre incidens i samtliga Revinty Ellipta-grupper (2 %) jämfört med gruppen som fick vilanterol 22 mikrogram (<1 %). Även om antalet frakturer var fler i Revinty Ellipta-grupperna än i gruppen som fick vilanterol 22 mikrogram, inträffade frakturer som normalt förknippas med kortikosteroidanvändning (t.ex. ryggradskompression/torakolumbala kotfrakturer, höft- och acetabularfrakturer) hos <1 % av patienterna både i grupperna som fick Revinty Ellipta respektive vilanterol.

I en sammanslagen analys av 11 studier av astma (7 034 patienter) var frakturincidensen <1 % och oftast associerad med trauma.

I studien SUMMIT var incidensen av samtliga frakturhändelser med FF/VI, FF, VI respektive placebo 2 % i vardera armen; frakturer som normalt förknippas med användning av ICS understeg 1 % i vardera armen. Exponeringsjusterade frekvenser (per 1 000 behandlingsår) för samtliga frakturhändelser var 13,6, 12,8, 13,2, 11,5; frakturer som normalt förknippas med användning av ICS var 3,4, 3,9, 2,4, 2,1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#)

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

En överdos av flutikasonfuroat/vilanterol kan framkalla tecken och symtom på grund av de enskilda komponenternas verkan, inklusive sådana som ses vid överdosering av beta₂-agonister, och överensstämmer med kända klasseffekter av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

Behandling

Det finns ingen specifik behandling av överdosering med flutikasonfuroat/vilanterol. Vid överdosering ska patienten ges understödjande vård med lämplig övervakning efter behov.

Kardioselektiv betablockad ska endast övervägas vid kraftiga överdoseringseffekter av vilanterol, som är kliniskt oroande och inte svarar på understödande åtgärder. Kardioselektiva betablockerare ska användas med försiktighet till patienter med bronkospasm i anamnesen.

Vidare behandling ska ske enligt kliniska indikationer eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, i de fall sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för obstruktiva luftvägssjukdomar, Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK10.

Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat och vilanterol representerar två olika läkemedelsklasser (en syntetisk kortikosteroid och en selektiv, långverkande beta₂-receptoragonist).

Farmakodynamisk effekt

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat är en syntetisk trifluorinerad kortikosteroid med potent antiinflammatorisk effekt. Den exakta mekanismen bakom flutikasonfuroats effekter vid symptom på astma och KOL är inte känd. Kortikosteroider har visat sig verka på flera olika sätt på olika celltyper (t.ex. eosinofiler, makrofager och lymfocyter) och mediatorer (t.ex. cytokiner och kemokiner som medverkar vid inflammation).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat är en selektiv, långverkande beta₂-adrenerg agonist (LABA).

De farmakologiska effekterna av aktiva substanser som är beta₂-adrenerga agonister, däribland vilanteroltrifenatat, kan åtminstone delvis tillskrivas stimulering av intracellulärt adenylatcyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt-3',5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP). Ökade nivåer av cykliskt AMP har en avslappnande verkan på bronkernas glatta muskulatur och hämmar frisättningen av mediatorer av omedelbara överkänslighetsreaktioner från cellerna, i synnerhet från mastceller.

Molekylära interaktioner inträffar mellan kortikosteroider och LABA, varvid steroider aktiverar beta₂-receptorgenen och därmed ökar receptorernas antal och känslighet medan LABA potentierar glukokortikoidreceptorn för steroidberoende aktivering och ökar translokationen i cellkärnan. Dessa synergistiska interaktioner ökar den antiinflammatoriska aktiviteten, vilket har demonstrerats *in vitro* och *in vivo* hos en rad inflammationsceller som är av betydelse för patofysiologin vid såväl astma som KOL. I mononukleära celler i perifert blod från patienter med KOL sågs en större antiinflammatorisk effekt i närvaro av kombinationen flutikasonfuroat/vilanterol jämfört med enbart flutikasonfuroat vid koncentrationer som uppnås med kliniska doser. Den förstärkta antiinflammatoriska effekten av LABA-komponenten liknade den som erhålls med andra ICS/LABA-kombinationer.

Klinisk effekt och säkerhet

Astma

I tre randomiserade, dubbelblinda fas III-studier (HZA106827, HZA106829 och HZA106837) med olika varaktighet bedömdes säkerhet och effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos vuxna och ungdomar med persisterande astma. Samtliga försökspersoner använde en inhalationssteroid med eller utan LABA under

minst 12 veckor före besök 1. I studie HZA106837 hade samtliga patienter haft minst en exacerbation som krävde behandling med orala kortikosteroider under det år som föregick besök 1. Studien HZA106827 pågick i 12 veckor och undersökte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] och FF 92 mikrogram [n=205] jämfört med placebo [n=203], samtliga administrerade en gång dagligen. Studien HZA106829 pågick i 24 veckor och undersökte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] och FF 184 mikrogram [n=194], båda administrerade en gång dagligen, jämfört med FP 500 mikrogram två gånger dagligen [n=195].

I HZA106827/HZA106829 var kombinerat primärt effektmått förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ vid klinikbesök (före bronkdilaterare och före läkemedelsdosering) jämfört med vid slutet av behandlingsperioden för samtliga försökspersoner, samt viktat genomsnittligt seriellt FEV₁ under 0-24 timmar efter dosen, beräknat på en undergrupp av försökspersoner i slutet av behandlingsperioden. Sekundärt effektmått med statistisk styrka var förändring från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under behandlingsperioden. Resultaten för de primära och viktigaste sekundära effektmåtten i dessa studier redovisas i tabell 1.

Tabell 1 – Resultat för primära och viktiga sekundära effektmått i HZA106827 och HZA106829

Studie nr	HZA106829		HZA106827	
	FF/VI 184/22 en gång dagligen vs FF 184 en gång dagligen	FF/VI 184/22 en gång dagligen vs FP 500 två gångar dagligen	FF/VI 92/22 en gång dagligen vs FF 92 en gång dagligen	FF/VI 92/22 en gång dagligen vs placebo en gång dagligen
Förändring från baslinjen av dalvärde för FEV₁, LOCF (Last Observation Carried Forward)				
Behandlingsdifferens	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-värde	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % KI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Viktat genomsnittligt seriellt FEV₁ under 0-24 timmar efter dosering				
Behandlingsdifferens	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-värde	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % KI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Förändring från baslinjen av procentuell andel 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling				
Behandlingsdifferens	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
P-värde	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Förändring från baslinjen av procentuell andel symptomfria 24-timmarsperioder				
Behandlingsdifferens	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
P-värde	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Förändring från baslinjen av PEF (morgon)				
Behandlingsdifferens	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P-värde	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5, 40,0)
Förändring från baslinjen av PEF (kväll)				
Behandlingsdifferens	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-värde	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,5; 38,9)	(18,4; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

I studie HZA106837 varierade behandlingsdurationen (från som minst 24 veckor till som mest 76 veckor, majoriteten av patienterna behandlades i minst 52 veckor). I HZA106837 randomiserades patienterna till att

antingen få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1 009] eller FF 92 mikrogram [n=1 010], båda administrerade en gång dagligen. I HZA106837 var det primära effektmåttet tid till första allvarliga astmaexacerbationen. En allvarlig astmaexacerbation definierades som en försämring av astman som krävde användning av systemiska kortikosteroider under minst 3 dagar eller sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemisk kortikosteroidbehandling. Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ utvärderades också som sekundärt effektmått.

I HZA106837 minskade risken för en allvarlig astmaexacerbation hos patienter som fick flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram med 20 % jämfört med enbart FF 92 mikrogram (riskkvot 0,795, P=0,036, 95 % KI 0,642; 0,985). Frekvensen allvarliga astmaexacerbationer per patient och år var 0,19 i gruppen som fick FF 92 mikrogram (ungefär 1 exacerbation var 5:e år) och 0,14 i gruppen som fick flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (ungefär 1 exacerbation var 7:e år). Kvoten mellan exacerbationsfrekvensen för flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och FF 92 mikrogram var 0,755 (95 % KI 0,603;0,945). Detta motsvarar 25 % färre allvarliga astmaexacerbationer hos de försökspersoner som behandlades med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram jämfört med hos dem som fick FF 92 mikrogram (p=0,014). Den bronkdilaterande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol under 24 timmar kvarstod under en ettårig behandlingsperiod utan tecken på försämrade effekt (ingen takyfylaxi). Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram uppvisade konsekventa förbättringar av dalvärdet för FEV₁ på mellan 83 ml och 95 ml vid vecka 12, 36 och 52 och vid endpoint, jämfört med FF 92 mikrogram (p<0,001 95 % KI 52; 126 ml vid endpoint). Av patienterna i flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram-gruppen var 44 % väl kontrollerade (ACQ7 ≤0,75) vid behandlingens slut, jämfört med 36 % av försökspersonerna i FF 92 mikrogram-gruppen (p<0,001 95 % KI 1,23; 1,82).

Jämförande studier med salmeterol/flutikasonpropionatkombinationer

I en 24-veckorsstudie (HZA113091) på vuxna och ungdomar med okontrollerad persisterande astma, visade både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gång dagligen på kvällen och salmeterol/FP 50/250 mikrogram givet två gånger dagligen förbättrad lungfunktion jämfört med vid baslinjen. Justerad genomsnittlig ökning från baslinjen av viktad genomsnittlig FEV₁ under 0-24 timmar på 341 ml (för flutikasonfuroat/vilanterol) och 377 ml (för salmeterol/FP) visade på en total förbättring av lungfunktionen under 24 timmar för båda behandlingarna. Den justerade genomsnittliga behandlingsdifferensen på 37 ml mellan de båda grupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,162). Vad gäller dalvärde för FEV₁ uppnådde försökspersonerna i flutikasonfuroat/vilanterol-gruppen en förändring från baslinjen enligt minsta kvadratmedelvärdesmetoden på 281 ml och försökspersonerna i salmeterol/FP-gruppen en förändring på 300 ml (differensen i justerat medelvärde på 19 ml (95 % KI: -0,073;0,034) var inte statistiskt signifikant (p=0,485).

En randomiserad, dubbelblind 24-veckors parallellgruppsstudie (201378) genomfördes för att visa non-inferiority (med en marginal på -100 ml för dalvärdet för FEV₁) av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en gång dagligen jämfört med salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen hos vuxna och ungdomar vars astma var välkontrollerad efter 4 veckors oblidad behandling med salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen (N = 1 504). Försökspersoner som randomiserades till flutikasonfuroat/vilanterol en gång dagligen upprätthöll lungfunktion som var jämförbar med dem som randomiserades till salmeterol/FP två gånger dagligen [differens i dalvärdet för FEV₁ på +19 ml (95 % KI: -11, 49)].

Inga jämförande studier mot salmeterol/FP eller mot andra kombinationer med ICS/LABA har utförts för att ordentligt jämföra effekterna vid astmaexacerbationer.

Flutikasonfuroat som monoterapi

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor (FFFA112059) undersöktes säkerhet och effekt av FF 92 mikrogram en gång dagligen [n=114] och FP 250 mikrogram två gånger dagligen [n=114] och jämfördes med placebo [n=115] hos vuxna och ungdomar med persisterande astma. Samtliga försökspersoner måste ha stått på en fast dos av inhalationssteroid under minst 4 veckor före besök 1 (screeningbesök) och användning av LABA tilläts inte under 4 veckor närmast före besök 1. Primärt

effektmått var förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ vid klinikbesök (före bronkdilaterare och före läkemedelsdosering) jämfört med vid slutet av behandlingsperioden. Sekundärt effektmått med statistisk styrka var förändringen från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Vid 24 veckor hade FF och FP ökat dalvärdet för FEV₁ med 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) respektive 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) jämfört med placebo. Både FF och FP ökade procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling med 14,8 % (95 % KI 6,9; 22,7, p<0,001) respektive 17,9 % (95 % KI 10,0; 25,7, p<0,001) jämfört med placebo.

Studie av allergenprovokation

Den bronkskyddande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på tidig och sen astmareaktion på inhalede allergener undersöktes i en placebokontrollerad, fyrvägs-, cross over design med upprepade doser (HZA113126) hos patienter med lindrig astma. Patienterna randomiserade till att få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo en gång dagligen under 21 dagar följt av allergenprovokation 1 timme efter den sista dosen. De allergen som användes var dammkvalster, hudflagor från katt, eller björkpollen. Valet grundades på individuella screeningtester. Serielle FEV₁-värden jämfördes med värden före allergenprovokationen som tagits efter inandning av koksaltlösning (vid baslinjen). Totalt sett sågs den största effekten på tidig astmareaktion med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram jämfört med enbart FF 92 mikrogram eller vilanterol 22 mikrogram. Både flutikasonfuroat/vilanterol (92/22 mikrogram) och FF 92 mikrogram utsläckte i princip den sena astmareaktionen i jämförelse med enbart vilanterol. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram gav signifikant bättre skydd mot allergenorsakad bronkiell hyperreaktivitet jämfört med monoterapierna FF och vilanterol, bedömt på dag 22 genom metakolinprovokation.

Studie av bronkskyddande effekter och effekter på HPA-axeln

De bronkskyddande effekterna och effekterna på HPA-axeln av FF jämfört med FP eller budesonid (BUD) utvärderades i en doseskalering, placebokontrollerad cross over design med upprepade doser (203162) på 54 vuxna med anamnes på astma, karakteriserad av hyperreaktivitet i luftvägarna och FEV₁ ≥65 % av förväntat värde. Patienterna randomiserades till en eller två behandlingsperioder, bestående av fem 7-dagars doseskaleringsfaser med 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. Efter varje doseskaleringsfas bedömdes den bronkskyddande effekten baserat på hyperreaktivitet i luftvägarna vid provokation med 5'-monofosfat (AMP) (provokativ koncentration som orsakade ≥20 % minskning av FEV₁ [AMP PC20]) och 24-timmars viktat genomsnittligt plasmakortisol.

Totalt, och med godkända dosintervall för astma, var de bronkskyddande (AMP PC20, mg/ml) effekterna och effekterna på HPA-axeln (kortisol-suppression, %) tvärs över de terapeutiska dosintervallen 81 till 116 mg/ml och 7 till 14 % för FF (100 till 200 mikrogram/dag), 20 till 76 mg/ml och 7 till 50 % för FP (200 till 2 000 mikrogram/dag) respektive 24 till 54 mg/ml och 13 till 44 % för BUD (400 till 1 600 mikrogram/dag). Terapeutiskt index (dos för 50 % kortisol-suppression/dos för 50 % maximalt bronkskydd) var 18,55 för FF jämfört med 1,84 (FP) och 1,31 (BUD).

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

Det kliniska utvecklingsprogrammet för KOL omfattade en 12-veckorsstudie (HZA113107), två 6-månadersstudier (HZA112206, HZA112207), två ettåriga (HZA102970, HZA102871) och en >1-årsstudie (SUMMIT). Dessa var randomiserade kontrollerade studier av patienter med en klinisk diagnos på KOL. Studierna omfattade mätning av lungfunktion, dyspné och måttliga till svåra exacerbationer.

Sex-månadersstudierna

HZA112206 och HZA112207 var randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade parallellgruppsstudier som pågick i 24 veckor, där man jämförde effekten av kombinationen av vilanterol och FF med substanserna enbart och med placebo. I HZA112206 bedömdes effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram [n=206] och flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=206] i jämförelse med FF (92 mikrogram

[n=206]), vilanterol (22 mikrogram [n=205]) och placebo [n=207], alla administrerade en gång dagligen. I HZC122207 bedömdes effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=204] och flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=205] i jämförelse med FF (92 mikrogram [n=204], 184 mikrogram [n=203]) och vilanterol (22 mikrogram [n=203]) och placebo [n=205], alla administrerade en gång dagligen.

Samtliga patienter måste ha rökt i en omfattning motsvarande 10 paket per år, ha en FEV₁/FVC-kvot efter salbutamol på högst 0,70, en förväntad FEV₁ på högst 70 % samt dyspnégrad ≥ 2 (skala 0-4) enligt mMRC (Modified Medical Research Council) vid screeningen. Vid screeningen var genomsnittlig förväntad FEV₁ före användning av bronkdilaterare 42,6 % respektive 43,6 % och genomsnittlig reversibilitet var 15,9 % respektive 12,0 % i studie HZC112206 och HZC112207. Kombinerat primärt effektmått i båda studierna var viktad genomsnittlig FEV₁ från noll till 4 timmar efter dosering dag 168 och förändring från baslinjen av FEV₁-dalvärdet före dosering dag 169.

I en sammanslagen analys av båda studierna visade flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram kliniskt betydelsefulla förbättringar av lungfunktionen. Dag 169 hade flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol ökat genomsnittligt dalvärde för FEV₁ med 129 ml (95 % KI: 91, 167 ml, p<0,001) respektive 83 ml (95 % KI: 46, 121 ml, p<0,001) jämfört med placebo. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram ökade dalvärdet för FEV₁ med 46 ml jämfört med vilanterol (95 % KI: 8, 83 ml, p= 0,017). Dag 168 hade flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol ökat justerat genomsnittligt viktat genomsnitts-FEV₁ under 0-4 timmar med 193 ml (95 % KI: 156, 230 ml, p<0,001) respektive 145 ml (95 % KI: 108, 181 ml, p<0,001) jämfört med placebo. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram ökade justerat genomsnittligt viktat genomsnitts-FEV₁ under 0-4 timmar med 148 ml jämfört med enbart FF (95 % CI: 112, 184 ml, p<0,001).

12-månadersstudierna

Studierna HZC102970 och HZC102871 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgruppsstudier som pågick i 52 veckor, där man jämförde effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram, samtliga administrerade en gång dagligen, avseende årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer hos försökspersoner med KOL med rökningshistorik omfattande minst 10 paketår och förväntad FEV₁/FVC-kvot efter salbutamol på högst 0,70 och FEV₁ efter salbutamol på högst 70 %, samt dokumenterad anamnes på ≥ 1 exacerbation i KOL som hade krävt behandling med antibiotika och/eller orala kortikosteroider eller sjukhusinläggning under de 12 månaderna omedelbart före besök 1. Primärt effektmått var årlig frekvens av måttliga och svåra exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusinläggning. I båda studierna användes en 4-veckors run-in-period då samtliga försökspersoner oblidat fick salmeterol/FP 50/250 två gånger dagligen för att standardisera KOL-behandlingen och stabilisera sjukdomen innan de randomiserades till blindat studieläkemedel under 52 veckor. Innan run-in-perioden startade slutade deltagarna med sin tidigare KOL-behandling, med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Samtidig användning av inhalerade långverkande bronkdilaterare (beta₂-agonister och antikolinergika), produkter med kombinationen ipratropium/salbutamol, orala beta₂-agonister samt teofyllinpreparat var inte tillåtet under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika tilläts för akut behandling av KOL-exacerbationer enligt specifika riktlinjer för användningen. Försökspersonerna använde salbutamol som vid behovsbehandling under hela studien.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en gång dagligen resulterade i lägre årlig frekvens av måttliga/svåra KOL-exacerbationer än vilanterol (tabell 2).

Tabell 2: Analys av exacerbationsfrekvens efter 12 månaders behandling

Effektmått	HZC102970		HZC102871		HZC102970 och HZC102871 sammantaget	
	Vilanterol (n=409)	Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 (n=806)
Måttliga och svåra exacerbationer						
Justerad genomsnittlig årsfrekvens	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Kvot vs VI 95 % KI		0,79 (0,64;0,97)		0,66 (0,54; 0,81)		0,73 (0,63; 0,84)
p-värde		0,024		<0,001		<0,001
% reduktion (95 % KI)		21 (3, 36)		34 (19, 46)		27 (16, 37)
Absolut differens i antal per år vs VI (95 % KI)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Tid till första exacerbation: Riskkvot (95 % KI)		0,80 (0,66; 0,99)		0,72 (0,59; 0,89)		0,76 (0,66; 0,88)
% risk-reduktion		20		28		24
p-värde		0,036		0,002		p<0,001

Vid en sammanslagen analys av HZC102970 och HZC102871 vecka 52 sågs en förbättring vid jämförelse av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol 22 mikrogram avseende justerat genomsnittligt dalvärde för FEV₁ (42 ml 95 % KI:19; 64 ml, p<0,001). Den bronkdilaterande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol under 24 timmar kvarstod från den första dosen och under en ettårig behandlingsperiod utan tecken på försämrade effekt (ingen takyfyaxi).

Totalt i de två studierna hade 2 009 patienter (62 %) kardiovaskulär anamnes/riskfaktorer vid screeningen. Incidensen av kardiovaskulär anamnes/riskfaktorer var likartad i behandlingsgrupperna med patienter, oftast drabbade av hypertoni (46 %), följt av hyperkolesterolemi (29 %) och diabetes mellitus (12 %). Jämförbara effekter avseende reduktion av måttliga och svåra exacerbationer observerades i denna undergrupp och i den totala populationen. Hos patienter med kardiovaskulär anamnes/riskfaktorer gav flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra KOL-exacerbationer jämfört med vilanterol (justerad genomsnittlig årlig frekvens 0,83 respektive 1,18, 30 % reduktion (95 % KI 16,42 %, p<0,001). Förbättringar sågs också i denna undergrupp vid vecka 52 i en jämförelse av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol 22 mikrogram avseende justerat genomsnittligt dalvärde för FEV₁ (44 ml 95 % KI: 15, 73 ml (p<0,003).

Studier > 1 års varaktighet

SUMMIT var en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie som utvärderade effekten på överlevnad av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram jämfört med placebo hos 16 485 patienter. Primärt effektmått

var totalmortalitet och ett sekundärt kombinerat effektmått av kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, instabil angina eller transitorisk ischemisk attack).

Före randomisering måste patienterna avbryta behandling med de KOL-läkemedel som användes vid baslinjen, vilka inkluderade långverkande bronkdilatorer plus inhalationssteroider (28 %), enbart långverkande bronkdilatorer (11 %) och enbart inhalationssteroider (4 %). Patienterna randomiserades sedan till att få antingen flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo och behandlades i genomsnitt under 1,7 år (SD = 0,9 år).

Patienterna hade måttlig KOL (genomsnittlig procentuell screening-FEV₁ på 60 % av förväntat värde efter bronkdilatorer, [SD 6 %]) och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Under de 12 månader som föregick studien rapporterade 61 % av patienterna inga KOL-exacerbationer och 39 % av patienterna rapporterade ≥ 1 måttlig/svår KOL-exacerbation.

Totalmortaliteten var: flutikasonfuroat/vilanterol, 6,0 %; placebo, 6,7 %; flutikasonfuroat, 6,1 %; vilanterol, 6,4 %. Exponeringsjusterad dödlighet av alla orsaker per 100 patienter/år (%/år) var: flutikasonfuroat/vilanterol, 3,1 %/år; placebo, 3,5 %/år; flutikasonfuroat, 3,2 %/år och vilanterol, 3,4 %/år. Mortalitetsrisken med flutikasonfuroat/vilanterol skiljde sig inte signifikant från den med placebo (HR 0,88; 95 % KI: 0,74 till 1,04; p=0,137), flutikasonfuroat (HR 0,96; 95 % KI: 0,81 till 1,15; p=0,681) eller vilanterol (HR 0,91; 95 % KI: 0,77 till 1,09; p=0,299).

Risken för en kardiovaskulär händelse med flutikasonfuroat/vilanterol skiljde sig inte statistiskt signifikant från den med placebo (HR 0,93; 95 % KI: 0,75 till 1,14), flutikasonfuroat (HR 1,03; 95 % KI: 0,83 till 1,28) eller vilanterol (HR 0,94; 95 % KI: 0,76 till 1,16).

Jämförande studier med salmeterol/flutikasonpropionatkombinationer

I en 12 veckor lång studie (HZC113107) på patienter med KOL visade både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gång dagligen på morgonen och salmeterol/FP 50/500 mikrogram givet två gånger dagligen förbättrad lungfunktion jämfört med vid baslinjen. Justerad genomsnittlig ökning från baslinjen av viktad genomsnittlig FEV₁ under 0-24 timmar på 130 ml (för flutikasonfuroat/vilanterol) och 108 ml (FP/salmeterol) visade på en total förbättring av lungfunktionen under 24 timmar för båda behandlingarna. Den justerade genomsnittliga behandlingsdifferensen på 22 ml (95 % KI: -18, 63 ml) mellan behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,282). Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ dag 85 var 111 ml i gruppen som fick flutikasonfuroat/vilanterol och 88 ml i gruppen som fick FP/salmeterol, differensen på 23 ml (95 % KI: -20; 66) mellan behandlingsgrupperna var inte kliniskt betydelsefull eller statistiskt signifikant (p=0,294).

Inga jämförande studier med salmeterol/FP mot andra etablerade bronkdilatorer har utförts för att ordentligt utvärdera effekterna av KOL.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Revinty Ellipta för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Revinty Ellipta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet för flutikasonfuroat och vilanterol när det inhaleras som flutikasonfuroat/vilanterol var i genomsnitt 15,2 % respektive 27,3 %. Oral biotillgänglighet för såväl flutikasonfuroat som vilanterol

var låg, i genomsnitt 1,26 % respektive <2 %. Mot bakgrund av den låga orala biotillgängligheten orsakas den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat och vilanterol efter inhalation främst av absorption av den inhälerade delen av dosen som avgetts till lungorna.

Distribution

Efter intravenös dosering sker en omfattande distribution av både flutikasonfuroat och vilanterol med genomsnittliga distributionsvolymerna vid steady state på 661 l respektive 165 l.

Både flutikasonfuroat och vilanterol har låg bindning till röda blodkroppar. *In vitro* var proteinbindningsgraden för flutikasonfuroat och vilanterol i human plasma hög, i genomsnitt >99,6 % respektive 93,9 %. Ingen sänkning av proteinbindningsgraden i plasma *in vitro* sågs hos försökspersoner med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Flutikasonfuroat och vilanterol är substrat till P-glykoprotein (P-gp). Någon förändring av den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat och vilanterol vid samtidig administrering av P-gp-hämmare anses dock osannolik eftersom båda molekylerna absorberas väl.

Metabolism

Baserat på data *in vitro* medieras de viktigaste metaboliseringsvägarna hos människa för såväl flutikasonfuroat som vilanterol främst av CYP3A4.

Flutikasonfuroat metaboliseras främst genom hydrolys av S-fluormetyl-karbotiatgruppen till metaboliter med betydligt reducerad kortikosteroid verkan. Vilanterol metaboliseras främst genom O-dealkylering till flera olika metaboliter med betydligt reducerad beta₁- och beta₂-agonistisk verkan.

Eliminering

Efter peroral administrering eliminerades flutikasonfuroat hos människa främst genom metabolism. Metaboliterna utsöndrades nästan uteslutande via feces, <1 % av den återfunna radioaktiva dosen eliminerades via urinen.

Efter peroral administrering eliminerades vilanterol främst genom metabolism, följt av utsöndring av metaboliter i urin och feces till ungefär 70 % respektive 30 % av den radioaktiva dosen, i en studie på människa av radiomärkt material som administrerats peroralt. Skenbar halveringstid i plasma för vilanterol efter en enstaka inhalation av flutikasonfuroat/vilanterol var i genomsnitt 2,5 timmar. Effektiv halveringstid vid ackumulering av vilanterol, bestämd efter inhalering av upprepade doser vilanterol 25 mikrogram, är 16 timmar hos försökspersoner med astma och 21,3 timmar hos försökspersoner med KOL.

Pediatrik population

Det finns inga rekommenderade dosjusteringar för ungdomar (12 år eller äldre).

Farmakokinetiken för flutikasonfuroat/vilanterol hos patienter under 12 år har inte studerats. Säkerhet och effekt för flutikasonfuroat/vilanterol för barn under 12 år har ännu inte fastställts.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (< 65 år)

Ålderns betydelse för farmakokinetiken för flutikasonfuroat och vilanterol har fastställts i fas III-studier av KOL och astma. Man fann inga bevis för att åldern (12-84 år) skulle påverka farmakokinetiken för flutikasonfuroat eller vilanterol hos försökspersoner med astma.

Man fann inga bevis för att åldern skulle påverka farmakokinetiken för flutikasonfuroat hos försökspersoner med KOL, men man såg en ökning (37 %) av AUC₍₀₋₂₄₎ för vilanterol i det observerade åldersintervallet 41 till 84 år. Hos en äldre person (84 år) med låg kroppsvikt (35 kg) förväntas AUC₍₀₋₂₄₎ för vilanterol vara 35 %

högre än populationsestimatet (försökspersoner med KOL, ålder 60 år, kroppsvikt 70 kg), med oförändrat C_{max} . Dessa skillnader har sannolikt ingen klinisk relevans.
Det finns inga rekommenderade dosjusteringar för patienter med astma eller för patienter med KOL.

Nedsatt njurfunktion

En klinisk farmakologisk studie av flutikasonfuroat/vilanterol visade att svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) inte resulterade i signifikant högre exponering för flutikasonfuroat eller vilanterol, eller kraftigare kortikosteroida eller beta₂-agonistiska systemeffekter, än hos friska försökspersoner.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av hemodialys har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepad dosering av flutikasonfuroat/vilanterol under 7 dagar sågs en ökning av systemisk exponering för flutikasonfuroat (upp till tre gånger högre uppmätt som $AUC_{(0-24)}$) hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B eller C) jämfört med hos friska försökspersoner. Ökningen av den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat hos försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B; flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) hade samband med en genomsnittlig minskning av serumkortisol på 34 % jämfört med hos friska försökspersoner. Dosnormaliserad systemisk exponering för flutikasonfuroat var jämförbar hos försökspersoner med måttlig och svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B eller C).

Efter upprepad dosering av flutikasonfuroat/vilanterol i 7 dagar sågs ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen för vilanterol (C_{max} och AUC) hos försökspersoner med lätt, måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A, B eller C).

Man såg inga kliniskt relevanta effekter av flutikasonfuroat/vilanterol-kombinationen på beta-adrenerga systemeffekter (hjärtfrekvens eller serumkalium) hos försökspersoner med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (vilanterol, 22 mikrogram) eller med svår leverfunktionsnedsättning (vilanterol, 12,5 mikrogram) jämfört med hos friska försökspersoner.

Övriga särskilda patientgrupper

Vad gäller astma, beräknades $AUC_{(0-24)}$ för flutikasonfuroat för försökspersoner från Ostasien, Japan och Sydostasien (12-13 % av försökspersonerna) till i genomsnitt 33 % till 53 % högre än för övriga etniska grupper. Man fann dock inga bevis för att den högre systemiska exponeringen hos denna population skulle ha något samband med större effekt på kortisolutsöndringen via urinen under 24 timmar. C_{max} för vilanterol förväntas vara i genomsnitt 220 till 287 % högre och $AUC_{(0-24)}$ jämförbar hos dessa försökspersoner med asiatisk bakgrund, jämfört med hos försökspersoner med annan etnisk bakgrund. Man fann dock inga bevis för att det högre C_{max} för vilanterol skulle ge kliniskt signifikanta effekter på hjärtfrekvensen.

Vad gäller KOL, beräknades $AUC_{(0-24)}$ för flutikasonfuroat hos försökspersoner från Ostasien, Japan och Sydostasien (13-14% av försökspersonerna) till i genomsnitt 23 % till 30 % högre än hos kaukasiska försökspersoner. Man fann dock inga bevis för att den högre systemiska exponeringen hos denna population skulle ha något samband med större effekt på kortisolutsöndringen via urinen under 24 timmar. Man såg inga effekter av etnisk tillhörighet vid skattning av farmakokinetiska parametrar för vilanterol hos försökspersoner med KOL.

Kön, vikt och BMI

Man fann inga bevis för att kön, vikt eller BMI (kroppsmasseindex) skulle påverka farmakokinetiken för flutikasonfuroat, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av fas III-data för 1 213 försökspersoner med astma (712 kvinnor) och 1 225 försökspersoner med KOL (392 kvinnor).

Man fann inga bevis för att kön, vikt eller BMI skulle påverka farmakokinetiken för vilanterol, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 856 försökspersoner med astma (500 kvinnor) och 1 091 försökspersoner med KOL (340 kvinnor).

Ingen dosjustering baserat på kön, vikt eller BMI krävs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakologiska och toxikologiska effekter av flutikasonfuroat och vilanterol i icke-kliniska studier var typiska för glukokortikoider och beta₂-agonister. Administrering av flutikasonfuroat i kombination med vilanterol ledde inte till några nya, signifikanta toxiciteter.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat var inte genotoxiskt i en standardserie av studier och inte karcinogent vid studier av livslång inhalation hos råtta och mus vid exponeringar som motsvarar maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Vilanteroltrifenatat

I genotoxiska studier var vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) och trifenyllättiksyra inte genotoxiska, vilket visar att vilanterol (som trifenatat) inte utgör någon genotoxisk risk för människa.

I överensstämmelse med resultaten för andra beta₂-agonister, orsakade vilanteroltrifenatat i studier av livslång inhalation proliferativa effekter på könsorganen hos råtta och mus av honkön samt på hypofysen hos råtta. Man fann ingen ökad tumörincidens hos råtta och mus vid exponeringar som var 1,2 respektive 30 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Reproduktionstoxicitet

Flutikasonfuroat

De effekter som observerats hos råtta efter inhalation av flutikasonfuroat i kombination med vilanterol överensstämmer med dem som setts med enbart flutikasonfuroat.

Flutikasonfuroat var inte teratogent hos råtta eller kanin, men fördröjde utvecklingen hos råtta och framkallade abort hos kanin vid för moderdjuret toxiska doser. Man fann inga effekter på utvecklingen hos råtta vid exponeringar som var ungefär 3 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat var inte teratogent hos råtta. I inhalationsstudier på kanin orsakade vilanteroltrifenatat samma effekter som de som ses med andra beta₂-agonister (gomspalt, öppna ögonlock, sammanväxning av sternum och krokiga/felställda extremiteter). När det gavs subkutant sågs inga effekter vid en exponering som var 84 gånger högre än vid maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Varken flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatat hade någon negativ effekt på fertilitet eller pre- och postnatal utveckling hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Vid förvaring i kylskåp ska inhalatorn tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användning.

Skriv det datum som inhalatorn ska kasseras på avsett utrymme på etiketten. Datumet bör skrivas så snart inhalatorn har tagits ut ur folietråget.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn består av en ljusgrå huvuddel, en gul skyddshylsa över munstycket samt en dosräknare, förpackade i folietråg tillsammans med en påse kiseldoxidgel som torkmedel. Tråget är förslutet med ett avrivbart folielock.

Inhalatorn består av flera olika komponenter tillverkade av polypropen, högdensitetspolyeten, polyoximetylen, polybutylentereftalat, akrylonitril-butadien-styren, polykarbonat och rostfritt stål.

Inhalatorn innehåller två aluminiumfolieremсор med 14 eller 30 doser.

Förpackningstorlekar med 14 eller 30 doser med inhalator. Flerpack med 3x30 doser med inhalator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

EU/1/14/929/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 02 maj 2014

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vid varje inhalation avges en dos (den dos som lämnar munstycket) om 184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Detta motsvarar en avdelad dos om 200 mikrogram flutikasonfuroat och 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje avgiven dos innehåller cirka 25 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos (inhalationspulver).

Vitt pulver i ljusgrå inhalator med gult skyddslock över munstycket samt en dosräknare.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Revinty Ellipta är indicerad för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre, när kombinationsbehandling (långverkande beta₂-agonist och inhalationssteroid) är lämpligt:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroider och ”vid behovs” medicinering med inhalerade kortverkande beta₂-agonister.
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta₂-agonist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Astma

Patienter med astma ska ges den styrka av Revinty Ellipta som innehåller lämplig dos flutikasonfuroat (FF) för allvarlighetsgraden av sin sjukdom. Förskrivande läkare bör känna till att 100 mikrogram flutikasonfuroat (FF) en gång dagligen till patienter med astma ungefär motsvarar 250 mikrogram flutikasonpropionat (FP) två gånger dagligen, medan 200 mikrogram FF en gång dagligen ungefär motsvarar 500 mikrogram FP två gånger dagligen.

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

En startdos av en inhalation Revinty Ellipta 92/22 mikrogram en gång dagligen ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en låg till medelhög dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta₂-agonist. Om patienten inte uppnår tillräcklig kontroll med Revinty Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen ökas till 184/22 mikrogram, vilket kan ge förbättrad astmakontroll.

Patienter ska regelbundet undersökas av läkare så att dosen flutikasonfuroat/vilanterol hela tiden är optimal och endast ändras på läkares inrådan. Dosen ska titreras till den lägsta dos som upprätthåller effektiv symtomkontroll.

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en högre dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta₂-agonist.

Patienten märker vanligen en förbättrad lungfunktion inom 15 minuter efter inhalation av Revinty Ellipta. Patienten ska dock informeras om att regelbunden daglig användning krävs för att astmasymtomen ska hållas under kontroll och att läkemedlet ska användas även vid symtomfrihet.

Om symtom uppstår mellan doserna ska en inhalerad, kortverkande beta₂-agonist tas för omedelbar lindring.

Högsta rekommenderade dos är Revinty Ellipta 184/22 mikrogram en gång dagligen.

Barn under 12 år

Säkerhet och effekt för Revinty Ellipta för barn under 12 år har ännu inte fastställts för indikationen astma. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (>65 år)

Ingen dosjustering krävs för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Studier på försökspersoner med lätt, måttlig och allvarlig leverfunktionsnedsättning visade en ökad systemisk exponering för flutikasonfuroat (både C_{max} och AUC) (se avsnitt 5.2).

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, vilka kan löpa högre risk för systemiska biverkningar i samband med kortikosteroidanvändning.

Maximal dos till patienter med måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning är 92/22 mikrogram (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Revinty Ellipta är endast avsett för inhalation.

Läkemedlet ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.

Läkaren avgör om en dosering på morgonen eller på kvällen är lämpligast.

Om patienten missar en dos ska nästa dos tas vid vanlig tid följande dag.

Om inhalatorn förvaras i kylskåp ska den tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användning.

När inhalatorn används för första gången, finns det inget behov av att kontrollera att den fungerar korrekt eller förbereda den för användning på något särskilt sätt. Steg-för-steg-anvisningarna ska följas.

Ellipta-inhalatorn är förpackad i ett trång innehållande torkmedel för att minska fuktigheten. Påsen med torkmedlet ska kastas och får inte öppnas, förtäras eller inhaleras.

Patienten ska informeras om att inte öppna folietråget förrän patienten är redo att inhalera en dos.

När inhalatorn plockas upp ur förpackningen är den i ”låst” läge. ”Kasseringsdatum” skall skrivas på avsett utrymme på inhalatorns etikett. Kasseringsdatum är 6 veckor efter öppnandet av folietråget. Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas. Folietråget kan kastas efter öppnandet.

Efter inhalation ska patienten skölja munnen med vatten utan att svälja ner det.

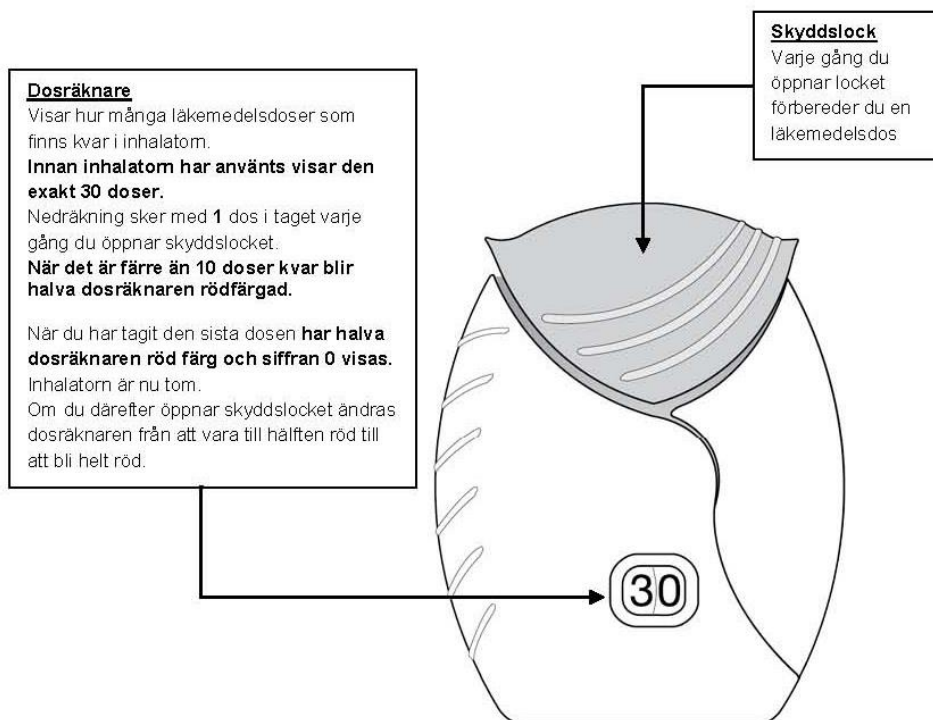
Steg-för-steg-anvisningarna nedan för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30-dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14-dagars förbrukning).

Bruksanvisning

1. Läs detta innan du börjar

Om skyddslocket på inhalatorn öppnas och stängs utan att läkemedlet inhaleras har dosen gått förlorad. Dosen finns kvar inuti inhalatorn men det går inte längre att inhalera den.

Man kan inte av misstag ta för mycket läkemedel eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.



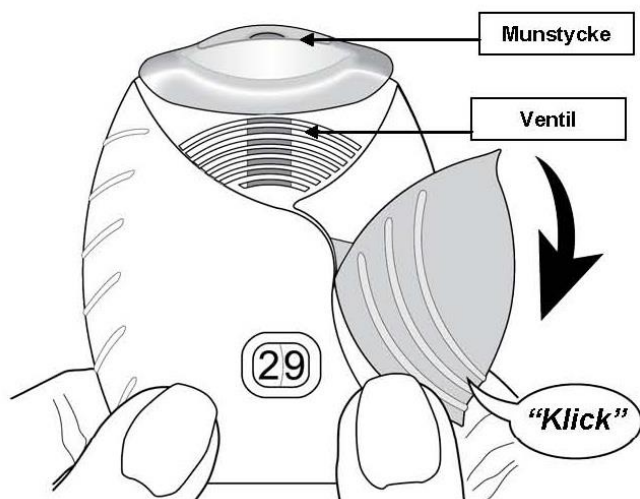
2. Förbereda en dos

Öppna skyddslocket när du är redo att inhalera en dos. **Skaka inte inhalatorn.**

Skjut skyddslocket nedåt tills du hör ett ”**klick**”.

Nu är läkemedlet klart att inhaleras. Doseräkaren räknar ner 1 dos.

Om dosräknaren inte räknar ner när du hör klickljudet kommer inhalatorn inte att avge något läkemedel. Ta med inhalatorn till apoteket för råd.



3. Inhalera läkemedlet

Håll inhalatorn bort från munnen och andas ut så mycket som känns bekvämt.

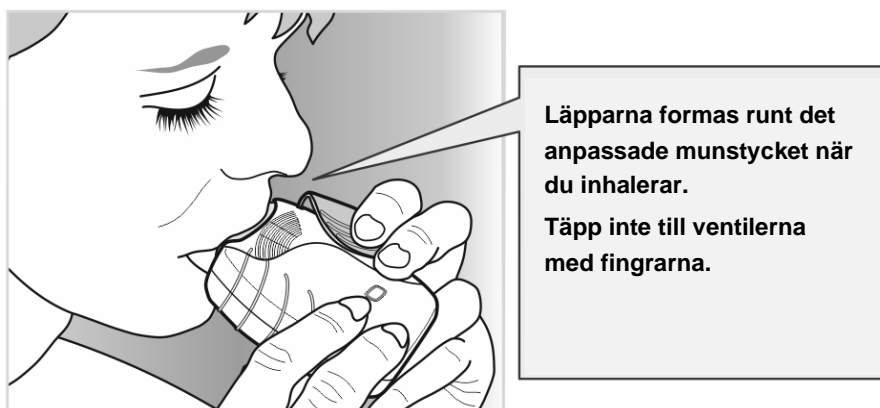
Andas inte ut i inhalatorn.

Sätt munstycket mellan läpparna och slut läpparna tätt runt munstycket.

Täpp inte till luftventilerna med fingrarna.

Ta ett långt, jämnt och djupt andetag. Håll andan så länge som möjligt (åtminstone 3-4 sekunder).

- Ta bort inhalatorn från munnen.
- Andas ut långsamt och försiktigt.



Det kan hända att du varken känner smak av eller känner att du har fått i dig läkemedlet, även om du använder inhalatorn på rätt sätt.

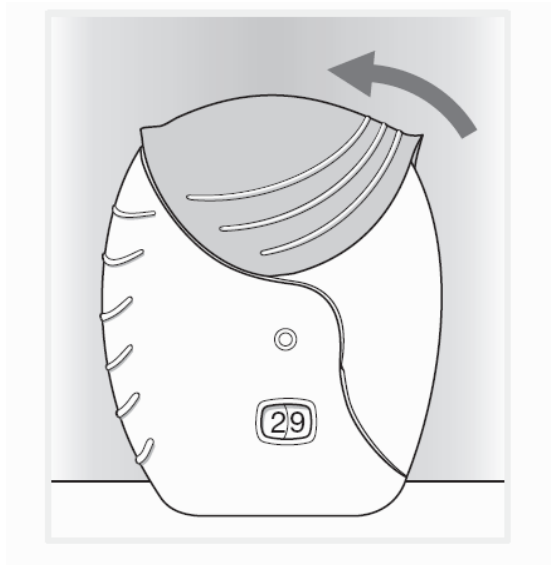
Om du vill rengöra munstycket kan du använda en **torr pappershandduk/servett, innan** du stänger locket.

4. Stäng inhalatorn och skölj munnen

Skjut skyddslocket uppåt så långt det går för att skydda munstycket.

Skölj munnen med vatten när du har använt inhalatorn, svälj inte.

På så sätt minskar risken för biverkningar i form av ont i munnen eller svalget.



4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förvärrad sjukdom

Flutikasonfuroat/vilanterol ska inte användas för att behandla akuta astmasymtom. I stället ska då en kortverkande bronkdilaterare användas. Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtomen tyder på försämrad kontroll och patienten bör undersökas av läkare.

Patienten ska inte avbryta behandlingen med flutikasonfuroat/vilanterol vid astma utan övervakning av läkare, eftersom symtomen kan återkomma efter behandlingsavbrott.

Astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med flutikasonfuroat/vilanterol. Patienten ska rekommenderas att fortsätta med behandlingen men söka medicinsk rådgivning om astmasymtomen kvarstår eller förvärras efter att behandling med Revinty Ellipta har påbörjats.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökad väsende andning omedelbart efter doseringen. Tillståndet ska omedelbart behandlas med en kortverkande bronkdilaterare. Revinty Ellipta ska sättas ut omedelbart, patienten ska undersökas och alternativ behandling sättas in om nödvändigt.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter, t.ex. hjärtarytmier såsom supraventrikulär takykardi och extrasystole, kan uppkomma vid användning av sympatomimetika, däribland Revinty Ellipta. I en placebokontrollerad studie

på patienter med måttlig KOL och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom fanns det ingen ökad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter som fick flutikasonfuroat/vilanterol jämfört med placebo. Dock ska flutikasonfuroat/vilanterol användas med försiktighet till patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller avvikande hjärtrytm, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller patienter predisponerade för låga halter av serumkalium.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion ska dosen 92/22 mikrogram användas och patienterna ska övervakas avseende systemiska kortikosteroidrelaterade biverkningar (se avsnitt 5.2).

Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan uppträda med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser som ordineras för längre perioder. Sannolikheten för dessa effekter är dock betydligt mindre än med orala kortikosteroider. Möjliga systemiska effekter är Cushing's syndrom, Cushingliknande drag, binjuresuppression, minskad bentäthet, tillväxthämning hos barn och ungdomar, katarakt och glaukom, samt i mer sällsynta fall olika psykologiska störningar eller beteendestörningar, däribland psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Flutikasonfuroat/vilanterol ska administreras med försiktighet till patienter med lungtuberkulos och till patienter med kroniska eller obehandlade infektioner.

Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal kortikosteroidanvändning. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbingar ska patienten övervägas för remittering till en oftalmolog för utvärdering av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Hyperglykemi

Rapporter om förhöjda blodglukosnivåer hos diabetespatienter har förekommit. Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Pneumoni hos patienter med astma

Incidensen av pneumoni hos patienter med astma var vanligt förekommande vid den högre dosen. Incidensen av pneumoni hos patienter med astma som tog flutikasonfuroat/vilanterol 182/22 mikrogram var numeriskt högre än hos dem som tog flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram eller placebo (se avsnitt 4.8). Inga riskfaktorer kunde identifieras.

Hjälpämnen

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner medierade av flutikasonfuroat/vilanterol i kliniska doser betraktas som osannolika på grund av de låga plasmakoncentrationerna som uppnås efter inhalation.

Interaktion med betablockerare

Beta₂-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta₂-adrenerga agonister. Samtidig användning av både icke-selektiva och selektiva beta₂-adrenerga blockerare ska undvikas, om sådan användning inte är absolut nödvändig.

Interaktion med CYP3A4-hämmare

Flutikasonfuroat och vilanterol elimineras båda snabbt av omfattande första passage-metabolism medierad av leverenzymet CYP3A4.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. läkemedel innehållandes ketokonazol, ritonavir, kobicistat) eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för både flutikasonfuroat och vilanterol. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. En interaktionsstudie med CYP3A4 vid upprepad dosering utfördes på friska försökspersoner med flutikasonfuroat/vilanterol-kombinationen (184/22 mikrogram) och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg). Samtidig administrering ökade genomsnittlig AUC₍₀₋₂₄₎ och C_{max} för flutikasonfuroat med 36 % respektive 33 %. Ökningen av flutikasonfuroatexponeringen var förknippad med en minskning av 0-24 timmars viktat genomsnittligt serumkortisol med 27 %. Samtidig administrering ökade genomsnittlig AUC_(0-t) och C_{max} för vilanterol med 65 % respektive 22 %. Ökningen av vilanterolexponeringen hade inget samband med någon ökning av beta₂-agonistrelaterade systemiska effekter på hjärtfrekvens, serumkalium eller QTcF-intervall.

Interaktion med P-glykoproteinhämmare

Flutikasonfuroat och vilanterol är båda substrat för P-glykoprotein (P-gp). En klinisk farmakologisk studie på friska försökspersoner som samtidigt fick vilanterol och verapamil, en potent P-gp-hämmare och måttlig CYP3A4-hämmare, visade inte någon signifikant effekt på vilanterols farmakokinetik. Inga kliniska farmakologiska studier med en specifik P-gp-hämmare och flutikasonfuroat har utförts.

Sympatomimetiska läkemedel

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (enbart eller i kombinationsbehandling) kan förstärka biverkningarna av flutikasonfuroat/vilanterol. Revinty Ellipta ska inte ges samtidigt med andra långverkande beta₂-adrenerga agonister eller läkemedel som innehåller långverkande beta₂-adrenerga agonister.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid exponeringar som inte är kliniskt relevanta (se avsnitt 5.3). Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av flutikasonfuroat och vilanteroltrifenat till gravida kvinnor.

Administrering av flutikasonfuroat/vilanterol till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överstiger eventuella risker för fostret.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om huruvida flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Andra kortikosteroider och beta₂-agonister kan emellertid detekteras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avsluta behandling med flutikasonfuroat/vilanterol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data gällande fertilitet hos människa. Djurstudier har inte visat någon effekt av flutikasonfuroat/vilanteroltrifenat på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Flutikasonfuroat eller vilanterol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Data från omfattande prövningar av astma och KOL har använts för att bestämma biverkningsfrekvensen vid användning av flutikasonfuroat/vilanterol. I det kliniska utvecklingsprogrammet för astma ingick totalt 7 034 patienter i en sammantagen bedömning av biverkningarna. I det kliniska utvecklingsprogrammet för KOL ingick totalt 6 237 patienter i en sammantagen bedömning av biverkningarna.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med flutikasonfuroat och vilanterol var huvudvärk och nasofaryngit. Undantaget pneumoni och frakturer var säkerhetsprofilen likartad för patienter med astma och KOL. Under de kliniska studierna sågs pneumoni och frakturer oftare hos patienter med KOL.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens. Följande indelning har använts för klassificering av frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning(ar)	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni* Övre luftvägsinfektion Bronkit Influensa Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, hudutslag och urtikaria	Sällsynta
Psykiska störningar	Ångest	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga Sällsynta
Ögon	Dimsyn (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Hjärtat	Extrasystole Palpitationer Takykardi	Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Orofaryngeal smärta Sinuit Faryngit Rinit Hosta Dysfoni Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga Vanliga Sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärta	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Ryggsmärta Frakturer** Muskelkramp	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Vanliga

*, ** Se nedan beskrivning av ett urval biverkningar

Beskrivning av vissa biverkningar

*Pneumoni (se avsnitt 4.4)

I en sammanslagen analys av två replikerade ettårsstudier av patienter med måttlig till svår KOL (genomsnittlig screening-FEV₁ på 45 % av förväntat värde efter bronkdilaterare, standardavvikelse (SD) 13 %) med en exacerbation under föregående år (n=3255), antalet fall av pneumonier per 1000 patientår var 97,9 med FF/VI 184/22, 85,7 med FF/VI 92/22 och 42,3 i gruppen med VI 22. För svåra pneumonier var motsvarande antalet fall per 1000 patientår 33,6, 35,5 och 7,6 vardera, medan för allvarliga pneumonier var motsvarande antal fall per 1000 patientår 35,1 för FF/VI 184/22, 42,9 med FF/VI 92/22, 12,1 med VI 22. Slutligen var antalet fall av fatala pneumonier justerade för exponering 8,8 för FF/VI 184/22 mot 1,5 för FF/VI 92/22 och 0 för VI 22.

I en placebokontrollerad studie (SUMMIT) på patienter med måttlig KOL (genomsnittlig procentuell screening-FEV₁ på 60 % av förväntat värde efter bronkdilaterare, SD 6 %), och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, var incidensen av pneumoni med FF/VI, FF, VI respektive placebo: biverkningar (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); allvarliga biverkningar (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); dödsfall under behandling bedömda som orsakade av pneumoni (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); och exponeringsjusterade frekvenser (per 1 000 behandlingsår) var: biverkningar (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); allvarliga biverkningar (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); dödsfall under behandling bedömda som orsakade av pneumoni (1,8, 1,5, 0,9, 1,4).

I en sammanslagen analys av 11 studier av astma (7 034 patienter) var pneumoniincidensen per 1000 patientår 18,4 för FF/VI 184/22 mot 9,6 för FF/VI 92/22 och 8,0 i placebogruppen.

Frakturer

I två likadana 12-månadersstudier med totalt 3 255 patienter med KOL var den totala frakturincidensen låg i alla behandlingsgrupper, med högre incidens i samtliga Revinty Ellipta-grupper (2 %) jämfört med gruppen som fick vilanterol 22 mikrogram (<1 %). Även om antalet frakturer var fler i Revinty Ellipta-grupperna än i gruppen som fick vilanterol 22 mikrogram, inträffade frakturer som normalt förknippas med kortikosteroidanvändning (t.ex. ryggradskompression/torakolumbala kotfrakturer, höft- och acetabularfrakturer) hos <1 % av patienterna både i grupperna som fick Revinty Ellipta respektive vilanterol.

I studien SUMMIT var incidensen av samtliga frakturhändelser med FF/VI, FF, VI respektive placebo 2 % i vardera armen; frakturer som normalt förknippas med användning av ICS understeg 1 % i vardera armen. Exponeringsjusterade frekvenser (per 1 000 behandlingsår) för samtliga frakturhändelser var 13,6, 12,8, 13,2, 11,5; frakturer som normalt förknippas med användning av ICS var 3,4, 3,9, 2,4, 2,1.

I en sammanslagen analys av 11 studier av astma (7 034 patienter) var frakturincidensen <1 % och oftast associerad med trauma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#)

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

En överdos av flutikasonfuroat/vilanterol kan framkalla tecken och symtom på grund av de enskilda komponenternas verkan, inklusive sådana som ses vid överdosering av beta₂-agonister, och överensstämmer med kända klasseffekter av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

Behandling

Det finns ingen specifik behandling av överdosering med flutikasonfuroat/vilanterol. Vid överdosering ska patienten ges understödjande vård med lämplig övervakning efter behov.

Kardioselektiv betablockad ska endast övervägas vid kraftiga överdoseringseffekter av vilanterol, som är kliniskt oroande och inte svarar på understödande åtgärder. Kardioselektiva betablockerare ska användas med försiktighet till patienter med bronkospasm i anamnesen.

Vidare behandling ska ske enligt kliniska indikationer eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, i de fall sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för obstruktiva luftvägssjukdomar, Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika, ATC-kod: R03AK10.

Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat och vilanterol representerar två olika läkemedelsklasser (en syntetisk kortikosteroid och en selektiv, långverkande beta₂-receptoragonist).

Farmakodynamisk effekt

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat är en syntetisk trifluorinerad kortikosteroid med potent antiinflammatorisk effekt. Den exakta mekanismen bakom flutikasonfuroats effekter vid symtom på astma och KOL är inte känd. Kortikosteroider har visat sig verka på flera olika sätt på olika celltyper (t.ex. eosinofiler, makrofager och lymfocyter) och mediatorer (t.ex. cytokiner och kemokiner som medverkar vid inflammation).

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat är en selektiv, långverkande beta₂-adrenerg agonist (LABA).

De farmakologiska effekterna av aktiva substanser som är beta₂-adrenerga agonister, däribland vilanteroltrifenatat, kan åtminstone delvis tillskrivas stimulering av intracellulärt adenylatcyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt-3',5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP). Ökade nivåer av cykliskt AMP har en avslappnande verkan på bronkernas glatta muskulatur och hämmar frisättningen av mediatorer av omedelbara överkänslighetsreaktioner från cellerna, i synnerhet från mastceller.

Molekylära interaktioner inträffar mellan kortikosteroider och LABA, varvid steroider aktiverar beta₂-receptorgenen och därmed ökar receptorernas antal och känslighet medan LABA potentierar glukokortikoidreceptorn för steroidberoende aktivering och ökar translokationen i cellkärnan. Dessa synergistiska interaktioner ökar den antiinflammatoriska aktiviteten, vilket har demonstrerats *in vitro* och *in vivo* hos en rad inflammationsceller som är av betydelse för patofysiologin vid såväl astma som KOL. I mononukleära celler i perifert blod från patienter med KOL sågs en större antiinflammatorisk effekt i närvaro av kombinationen flutikasonfuroat/vilanterol jämfört med enbart flutikasonfuroat vid koncentrationer som uppnås med kliniska doser. Den förstärkta antiinflammatoriska effekten av LABA-komponenten liknade den som erhålls med andra ICS/LABA-kombinationer.

Klinisk effekt och säkerhet

Astma

I tre randomiserade, dubbelblinda fas III-studier (HZA106827, HZA106829 och HZA106837) med olika varaktighet bedömdes säkerhet och effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos vuxna och ungdomar med persisterande astma. Samtliga försökspersoner använde en inhalationssteroid med eller utan LABA under

minst 12 veckor före besök 1. I studie HZA106837 hade samtliga patienter haft minst en exacerbation som krävde behandling med orala kortikosteroider under det år som föregick besök 1. Studien HZA106827 pågick i 12 veckor och undersökte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] och FF 92 mikrogram [n=205] jämfört med placebo [n=203], samtliga administrerade en gång dagligen. Studien HZA106829 pågick i 24 veckor och undersökte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] och FF 184 mikrogram [n=194], båda administrerade en gång dagligen, jämfört med FP 500 mikrogram två gånger dagligen [n=195].

I HZA106827/HZA106829 var kombinerat primärt effektmått förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ vid klinikbesök (före bronkdilaterare och före läkemedelsdosering) jämfört med vid slutet av behandlingsperioden för samtliga försökspersoner, samt viktat genomsnittligt seriellt FEV₁ under 0 – 24 timmar efter dosen, beräknat på en undergrupp av försökspersoner i slutet av behandlingsperioden. Sekundärt effektmått med statistisk styrka var förändring från baslinjen av procentandelen 24 - timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under behandlingsperioden. Resultaten för de primära och viktigaste sekundära effektmåtten i dessa studier redovisas i tabell 1 .

Tabell 1 – Resultat för primära och viktiga sekundära effektmått i HZA106827 och HZA106829

Studie nr	HZA106829		HZA106827	
Behandlingsdos FF/VI* (mikrogram)	FF/VI 184/22 en gång dagligen vs FF 184 en gång dagligen	FF/VI 184/22 en gång dagligen vs FP 500 två gångar dagligen	FF/VI 92/22 en gång dagligen vs FF 92 en gång dagligen	FF/VI 92/22 en gång dagligen vs placebo en gång dagligen
Förändring från baslinjen av dalvärde för FEV₁, LOCF (Last Observation Carried Forward)				
Behandlingsdifferens	193 ml	210 ml	36 ml	172 ml
P-värde	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95 % KI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Viktat genomsnittligt seriellt FEV₁ under 0-24 timmar efter dosering				
Behandlingsdifferens	136 ml	206 ml	116 ml	302 ml
P-värde	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95 % KI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Förändring från baslinjen av procentuell andel 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling				
Behandlingsdifferens	11,7 %	6,3 %	10,6 %	19,3 %
P-värde	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(4,9; 18,4)	(-0,4; 13,1)	(4,3; 16,8)	(13,0; 25,6)
Förändring från baslinjen av procentuell andel symptomfria 24-timmarsperioder				
Behandlingsdifferens	8,4 %	4,9 %	12,1 %	18,0 %
P-värde	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(2,0; 14,8)	(-1,6; 11,3)	(6,2; 18,1)	(12,0; 23,9)
Förändring från baslinjen av PEF (morgon)				
Behandlingsdifferens	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min
P-värde	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,3; 41,7)	(24,8; 41,1)	(7,9; 21,3)	(26,5; 40,0)
Förändring från baslinjen av PEF (kväll)				
Behandlingsdifferens	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
P-värde	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95 % KI)	(22,5; 38,9)	(18,4; 34,3)	(5,8; 18,8)	(21,7; 34,8)

*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

I studie HZA106837 varierade behandlingsdurationen (från som minst 24 veckor till som mest 76 veckor, majoriteten av patienterna behandlades i minst 52 veckor). I HZA106837 randomiserades patienterna till att antingen få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1 009] eller FF 92 mikrogram [n=1 010], båda administrerade en gång dagligen. I HZA106837 var det primära effektmåttet tid till första allvarliga

astmaexacerbationen. En allvarlig astmaexacerbation definierades som en försämring av astman som krävde användning av systemiska kortikosteroider under minst 3 dagar eller sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemisk kortikosteroidbehandling. Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ utvärderades också som sekundärt effektmått.

I HZA106837 minskade risken för en allvarlig astmaexacerbation hos patienter som fick flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram med 20 % jämfört med enbart FF 92 mikrogram (riskkvot 0,795, P=0,036 95 % KI 0,642; 0,985). Frekvensen allvarliga astmaexacerbationer per patient och år var 0,19 i gruppen som fick FF 92 mikrogram (ungefär 1 exacerbation var 5:e år) och 0,14 i gruppen som fick flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (ungefär 1 exacerbation var 7:e år). Kvoten mellan exacerbationsfrekvensen för flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och FF 92 mikrogram var 0,755 (95 % KI 0,603;0,945). Detta motsvarar 25 % färre allvarliga astmaexacerbationer hos de försökspersoner som behandlades med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram jämfört med hos dem som fick FF 92 mikrogram (p=0,014). Den bronkdilaterande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol under 24 timmar kvarstod under en ettårig behandlingsperiod utan tecken på försämrad effekt (ingen takyfyaxi). Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram uppvisade konsekventa förbättringar av dalvärdet för FEV₁ på mellan 83 ml och 95 ml vecka 12, 36 och 52 och vid endpoint, jämfört med FF 92 mikrogram (p<0,001 95 % KI 52; 126 ml vid endpoint). Av patienterna i flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram-gruppen var 44 % väl kontrollerade (ACQ7 ≤0,75) vid behandlingens slut, jämfört med 36 % av försökspersonerna i FF 92 mikrogram-gruppen (p<0,001 95 % KI 1,23; 1,82).

Jämförande studier med salmeterol/flutikasonpropionatkombinationer

I en 24-veckorsstudie (HZA113091) på vuxna och ungdomar med okontrollerad persisterande astma, visade både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gång dagligen på kvällen och salmeterol/FP 50/220 mikrogram givet två gånger dagligen förbättrad lungfunktion jämfört med vid baslinjen. Justerad genomsnittlig ökning från baslinjen av viktad genomsnittlig FEV₁ under 0-24 timmar på 341 ml (för flutikasonfuroat/vilanterol) och 377 ml (för salmeterol/FP) visade på en total förbättring av lungfunktionen under 24 timmar för båda behandlingarna. Den justerade genomsnittliga behandlingsdifferensen på 37 ml mellan de båda grupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,162). Vad gäller dalvärde för FEV₁ uppnådde försökspersonerna i flutikasonfuroat/vilanterol-gruppen en förändring från baslinjen enligt minsta kvadratmedelvärdesmetoden på 281 ml och försökspersonerna i salmeterol/FP-gruppen en förändring på 300 ml (differensen i justerat medelvärde på 19 ml (95 % KI: -0,073;0,034) var inte statistiskt signifikant (p=0,485).

En randomiserad, dubbelblind 24-veckors parallellgruppsstudie (201378) genomfördes för att visa non-inferiority (med en marginal på -100 ml för dalvärdet för FEV₁) av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram en gång dagligen jämfört med salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen hos vuxna och ungdomar vars astma var välkontrollerad efter 4 veckors obindad behandling med salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen (N = 1 504). Försökspersoner som randomiserades till flutikasonfuroat/vilanterol en gång dagligen upprätthöll lungfunktion som var jämförbar med dem som randomiserades till salmeterol/FP två gånger dagligen [differens i dalvärdet för FEV₁ på +19 ml (95 % KI: -11, 49)].

Inga jämförande studier mot salmeterol/FP eller mot andra kombinationer med ICS/LABA har utförts för att ordentligt jämföra effekterna vid astmaexacerbationer.

Flutikasonfuroat som monoterapi

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor (FFFA112059) undersöktes säkerhet och effekt av FF 92 mikrogram en gång dagligen [n=114] och FP 250 mikrogram två gånger dagligen [n=114] och jämfördes med placebo [n=115] hos vuxna och ungdomar med persisterande astma. Samtliga försökspersoner måste ha stått på en fast dos av inhalationssteroid under minst 4 veckor före besök 1 (screeningbesök) och användning av LABA tilläts inte under 4 veckor närmast före besök 1. Primärt effektmått var förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ vid klinikbesök (före bronkdilaterare och före läkemedelsdosering) jämfört med vid slutet av behandlingsperioden. Sekundärt effektmått med statistisk

styrka var förändringen från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Vid 24 veckor hade FF och FP ökat dalvärdet för FEV₁ med 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) respektive 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) jämfört med placebo. Både FF och FP ökade procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling med 14,8 % (95 % KI 6,9; 22,7, p<0,001) respektive 17,9 % (95 % KI 10,0; 25,7, p<0,001) jämfört med placebo.

Studie av allergenprovokation

Den bronkskyddande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram på tidig och sen astmareaktion på inhaleda allergener undersöktes i en placebokontrollerad, fyrvägs-, cross over design med upprepade doser (HZA113126) hos patienter med lindrig astma. Patienterna randomiserades till att få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo en gång dagligen under 21 dagar följt av allergenprovokation 1 timme efter den sista dosen. De allergener som användes var dammkvalster, hudflagor från katt, eller björkpollen. Valet grundades på individuella screeningtester. Serielle FEV₁-värden jämfördes med värden före allergenprovokationen som tagits efter inandning av koksaltlösning (vid baslinjen). Totalt sett sågs den största effekten på tidig astmareaktion med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram jämfört med enbart FF 92 mikrogram eller vilanterol 22 mikrogram. Både flutikasonfuroat/vilanterol (92/22 mikrogram) och FF 92 mikrogram utsläckte i princip den sena astmareaktionen i jämförelse med enbart vilanterol. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram gav signifikant bättre skydd mot allergenorsakad bronkiell hyperreaktivitet jämfört med monoterapierna FF och vilanterol, bedömt på dag 22 genom metakolinprovokation.

Studie av bronkskyddande effekter och effekter på HPA-axeln

De bronkskyddande effekterna och effekterna på HPA-axeln av FF jämfört med FP eller budesonid (BUD) utvärderades i en doseskalering, placebokontrollerad cross over design med upprepade doser (203162) på 54 vuxna med anamnes på astma, karakteriserad av hyperreaktivitet i luftvägarna och FEV₁ ≥65 % av förväntat värde. Patienterna randomiserades till en eller två behandlingsperioder, bestående av fem 7-dagars doseskaleringsfaser med 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. Efter varje doseskaleringsfas bedömdes den bronkskyddande effekten baserat på hyperreaktivitet i luftvägarna vid provokation med 5'-monofosfat (AMP) (provokativ koncentration som orsakade ≥20 % minskning av FEV₁ [AMP PC20]) och 24-timmars viktat genomsnittligt plasmakortisol.

Totalt, och med godkända dosintervall för astma, var de bronkskyddande (AMP PC20, mg/ml) effekterna och effekterna på HPA-axeln (kortisol-suppression, %) tvärs över de terapeutiska dosintervallen 81 till 116 mg/ml och 7 till 14 % för FF (100 till 200 mikrogram/dag), 20 till 76 mg/ml och 7 till 50 % för FP (200 till 2 000 mikrogram/dag) respektive 24 till 54 mg/ml och 13 till 44 % för BUD (400 till 1 600 mikrogram/dag). Terapeutiskt index (dos för 50 % kortisol-suppression/dos för 50 % maximalt bronkskydd) var 18,55 för FF jämfört med 1,84 (FP) och 1,31 (BUD).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Revinty Ellipta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet för flutikasonfuroat och vilanterol när det inhaleras som flutikasonfuroat/vilanterol var i genomsnitt 15,2 % respektive 27,3 %. Oral biotillgänglighet för såväl flutikasonfuroat som vilanterol var låg, i genomsnitt 1,26 % respektive <2 %. Mot bakgrund av den låga orala biotillgängligheten orsakas

den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat och vilanterol efter inhalation främst av absorption av den inhälerade delen av dosen som avgetts till lungorna.

Distribution

Efter intravenös dosering sker en omfattande distribution av både flutikasonfuroat och vilanterol med genomsnittliga distributionsvolymerna vid steady state på 661 l respektive 165 l.

Både flutikasonfuroat och vilanterol har låg bindning till röda blodkroppar. *In vitro* var proteinbindningsgraden för flutikasonfuroat och vilanterol i human plasma hög, i genomsnitt >99,6 % respektive 93,9 %. Ingen sänkning av proteinbindningsgraden i plasma *in vitro* sågs hos försökspersoner med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Flutikasonfuroat och vilanterol är substrat till P-glykoprotein (P-gp). Någon förändring av den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat och vilanterol vid samtidig administrering av P-gp-hämmare anses dock osannolik eftersom båda molekylerna absorberas väl.

Metabolism

Baserat på data *in vitro* medieras de viktigaste metaboliseringsvägarna hos människa för såväl flutikasonfuroat som vilanterol främst av CYP3A4.

Flutikasonfuroat metaboliseras främst genom hydrolys av S-fluormetyl-karbotiatgruppen till metaboliter med betydligt reducerad kortikosteroid verkan. Vilanterol metaboliseras främst genom O-dealkylering till flera olika metaboliter med betydligt reducerad beta₁- och beta₂-agonistisk verkan.

Eliminering

Efter peroral administrering eliminerades flutikasonfuroat hos människa främst genom metabolism. Metaboliterna utsöndrades nästan uteslutande via feces, <1 % av den återfunna radioaktiva dosen eliminerades via urinen.

Efter peroral administrering eliminerades vilanterol främst genom metabolism, följt av utsöndring av metaboliter i urin och feces till ungefär 70 % respektive 30 % av den radioaktiva dosen, i en studie på människa av radiomärkt material som administrerats peroralt. Skenbar halveringstid i plasma för vilanterol efter en enstaka inhalation av flutikasonfuroat/vilanterol var i genomsnitt 2,5 timmar. Effektiv halveringstid vid ackumulering av vilanterol, bestämd efter inhalering av upprepade doser vilanterol 25 mikrogram, är 16 timmar hos försökspersoner med astma och 21,3 timmar hos försökspersoner med KOL.

Pediatrik population

Det finns inga rekommenderade dosjusteringar för ungdomar (12 år eller äldre).

Farmakokinetiken för flutikasonfuroat/vilanterol hos patienter under 12 år har inte studerats. Säkerhet och effekt för flutikasonfuroat/vilanterol för barn under 12 år har ännu inte fastställts.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (< 65 år)

Ålderns betydelse för farmakokinetiken för flutikasonfuroat och vilanterol har fastställts i fas III-studier av KOL och astma. Man fann inga bevis för att åldern (12 - 84 år) skulle påverka farmakokinetiken för flutikasonfuroat eller vilanterol hos försökspersoner med astma.

Det finns inga rekommenderade dosjusteringar för patienter med astma eller för patienter med KOL.

Nedsatt njurfunktion

En klinisk farmakologisk studie av flutikasonfuroat/vilanterol visade att svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) inte resulterade i signifikant högre exponering för flutikasonfuroat eller vilanterol, eller kraftigare kortikosteroida eller beta₂-agonistiska systemeffekter, än hos friska försökspersoner.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av hemodialys har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Efter upprepad dosering av flutikasonfuroat/vilanterol under 7 dagar sågs en ökning av systemisk exponering för flutikasonfuroat (upp till tre gånger högre uppmätt som AUC₍₀₋₂₄₎) hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B eller C) jämfört med hos friska försökspersoner. Ökningen av den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat hos försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B; flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) hade samband med en genomsnittlig minskning av serumkortisol på 34 % jämfört med hos friska försökspersoner. Dosnormaliserad systemisk exponering för flutikasonfuroat var jämförbar hos försökspersoner med måttlig och svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B eller C).

Efter upprepad dosering av flutikasonfuroat/vilanterol i 7 dagar sågs ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen för vilanterol (C_{max} och AUC) hos försökspersoner med lätt, måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A, B eller C).

Man såg inga kliniskt relevanta effekter av flutikasonfuroat/vilanterol-kombinationen på beta-adrenerga systemeffekter (hjärtfrekvens eller serumkalium) hos försökspersoner med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (vilanterol, 22 mikrogram) eller med svår leverfunktionsnedsättning (vilanterol, 12,5 mikrogram) jämfört med hos friska försökspersoner.

Övriga särskilda patientgrupper

Vad gäller astma, beräknades AUC₍₀₋₂₄₎ för flutikasonfuroat för försökspersoner från Ostasien, Japan och Sydostasien (12-13 % av försökspersonerna) till i genomsnitt 33 % till 53 % högre än för övriga etniska grupper. Man fann dock inga bevis för att den högre systemiska exponeringen hos denna population skulle ha något samband med större effekt på kortisolutsöndringen via urinen under 24 timmar. C_{max} för vilanterol förväntas vara i genomsnitt 220 till 287 % högre och AUC₍₀₋₂₄₎ jämförbar hos dessa försökspersoner med asiatisk bakgrund, jämfört med hos försökspersoner med annan etnisk bakgrund. Man fann dock inga bevis för att det högre C_{max} för vilanterol skulle ge kliniskt signifikanta effekter på hjärtfrekvensen.

Kön, vikt och BMI

Man fann inga bevis för att kön, vikt eller BMI (kroppsmasseindex) skulle påverka farmakokinetiken för flutikasonfuroat, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av fas III-data för 1 213 försökspersoner med astma (712 kvinnor).

Man fann inga bevis för att kön, vikt eller BMI skulle påverka farmakokinetiken för vilanterol, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 856 försökspersoner med astma (500 kvinnor).

Ingen dosjustering baserat på kön, vikt eller BMI krävs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakologiska och toxikologiska effekter av flutikasonfuroat och vilanterol i icke-kliniska studier var typiska för glukokortikoider och beta₂-agonister. Administrering av flutikasonfuroat i kombination med vilanterol ledde inte till några nya, signifikanta toxiciteter.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat var inte genotoxiskt i en standardserie av studier och inte karcinogent vid studier av livslång inhalation hos råtta och mus vid exponeringar som motsvarar maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Vilanteroltrifenatat

I genotoxiska studier var vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) och trifenyllättiksyra inte genotoxiska, vilket visar att vilanterol (som trifenatat) inte utgör någon genotoxisk risk för människa.

I överensstämmelse med resultaten för andra beta₂-agonister, orsakade vilanteroltrifenatat i studier av livslång inhalation proliferativa effekter på könsorganen hos råtta och mus av honkön samt på hypofysen hos råtta. Man fann ingen ökad tumörincidens hos råtta och mus vid exponeringar som var 1,2 respektive 30 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Reproduktionstoxicitet

Flutikasonfuroat

De effekter som observerats hos råtta efter inhalation av flutikasonfuroat i kombination med vilanterol överensstämmer med dem som setts med enbart flutikasonfuroat.

Flutikasonfuroat var inte teratogent hos råtta eller kanin, men fördröjde utvecklingen hos råtta och framkallade abort hos kanin vid för moderdjuret toxiska doser. Man fann inga effekter på utvecklingen hos råtta vid exponeringar som var ungefär 3 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat var inte teratogent hos råtta. I inhalationsstudier på kanin orsakade vilanteroltrifenatat samma effekter som de som ses med andra beta₂-agonister (gomspalt, öppna ögonlock, sammanväxning av sternum och krokiga/felställda extremiteter). När det gavs subkutant sågs inga effekter vid en exponering som var 84 gånger högre än vid maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

Varken flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenatat hade någon negativ effekt på fertilitet eller pre- och postnatal utveckling hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Vid förvaring i kylskåp ska inhalatorn tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användning.

Skriv det datum som inhalatorn ska kasseras på avsett utrymme på etiketten. Datumet bör skrivas så snart inhalatorn har tagits ut ur folietråget.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn består av en ljusgrå huvuddel, en gul skyddshylsa över munstycket samt en dosräknare, förpackade i folietråg tillsammans med en påse kiseldioxidgel som torkmedel. Tråget är förslutet med ett avrivbart folielock.

Inhalatorn består av flera olika komponenter tillverkade av polypropen, högdensitetspolyeten, polyoximetylen, polybutylentereftalat, akrylonitril-butadien-styren, polykarbonat och rostfritt stål. Inhalatorn innehåller två aluminiumfolieremсор med 14 eller 30 doser.

Förpackningsstorlekar med 14 eller 30 doser med inhalator. Flerpack med 3x30 doser med inhalator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/929/004

EU/1/14/929/005

EU/1/14/929/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 02 maj 2014

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (SINGELFÖRPACKNING)**

92/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos
flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En avgiven dos innehåller 92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos.

14 doser

30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.
Läs bipacksedeln före användning.
För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revinty ellipta 92/22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BUNTPACK (MED BLUE BOX-FLERPACK)

92/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En avgiven dos innehåller 92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktos och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos.

Flerpack: 90 (3 förpackningar om 30) doser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/929/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revinty ellipta 92/22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (SINGELFÖRPACKNING)****184/22 mikrogram****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram, inhalationspulver avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En avgiven dos innehåller 184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktos och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Inhalationspulver, avdelad dos.

14 doser

30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revinty ellipta 184/22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**BUNTPACK (MED BLUE BOX-FLERPACK)****184/22 mikrogram****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram, inhalationspulver avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En avgiven dos innehåller 184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktos och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Inhalationspulver, avdelad dos.

Flerpack: 90 (3 förpackningar om 30) doser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/929/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revinty ellipta 184/22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENBART FLERPACK)**

92/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En avgiven dos innehåller 92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktos och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

30 doser

1 inhalator med 30 doser.

Ingår i ett flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/929/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revinty ellipta 92/22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENBART FLERPACK)****184/22 mikrogram****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En avgiven dos innehåller 184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktos och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

30 doser

1 inhalator med 30 doser.

Ingår i ett flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited [logga](#)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/929/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revinty ellipta 184/22

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETT PÅ FÖRPACKNINGSTRÅG

92/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram, inhalationspulver avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GSK Logga

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppnas omedelbart före inhalation.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

14 doser

30 doser

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETT PÅ FÖRPACKNINGSTRÅG

184/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GSK Logga.

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logga

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppnas omedelbart före inhalation.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

14 doser

~~30 doser~~

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INHALATORN

92/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

För inhalation.

2. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

Kasseringsdatum:

3. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

4. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

14 doser

~~30 doser~~

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INHALATORN

184/22 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram, inhalationspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

För inhalation.

2. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

Kasseringsdatum:

3. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

4. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

14 doser

~~30 doser~~

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos
Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Revinty Ellipta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Revinty Ellipta
3. Hur du använder Revinty Ellipta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Revinty Ellipta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Anvisningar steg-för-steg

1. Vad Revinty Ellipta är och vad det används för

Revinty Ellipta innehåller två aktiva substanser: flutikasonfuroat och vilanterol. Revinty Ellipta finns i två olika styrkor: flutikasonfuroat 92 mikrogram/vilanterol 22 mikrogram och flutikasonfuroat 184 mikrogram/vilanterol 22 mikrogram.

Styrkan 92/22 mikrogram används för regelbunden behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (**KOL**) hos vuxna, och **astma** hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

Styrkan 184/22 mikrogram används för att behandla **astma** hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre. Styrkan 184/22 mikrogram är inte godkänd för att behandla KOL.

Revinty Ellipta ska användas varje dag och inte bara när du har andningsproblem eller andra symtom på KOL eller astma. Det ska inte användas för att lindra ett akut anfall av andfåddhet eller väsende/pipande andning. Om du får ett sådant anfall måste du använda en snabbverkande inhalator (till exempel salbutamol). Kontakta läkare om du inte har ensnabbverkande inhalator.

Flutikasonfuroat hör till en läkemedelsgrupp som kallas kortikosteroider, eller bara "kortison". Kortikosteroider dämpar inflammationer. De minskar svullnad och irritation i de tunna luftvägarna i lungorna och lindrar successivt andningssvårigheterna. Kortikosteroider bidrar också till att förhindra astmaanfall och försämring av KOL.

Vilanterol hör till en läkemedelsgrupp som kallas långverkande bronkdilaterare. Det gör att musklerna i de tunna luftvägarna i lungorna slappnar av. Luftvägarna vidgas därmed och det blir lättare för luften att ta sig in i och ut ur lungorna. När det tas regelbundet underlättar det för de tunna luftvägarna att hålla sig öppna.

När du tar dessa två aktiva substanser samtidigt, regelbundet bidrar de till att hålla dina andningssvårigheter under bättre kontroll än om läkemedlen ges separat.

Astma är en allvarlig, kronisk lungsjukdom då musklerna runt de tunna luftrören drar ihop sig (*bronkkonstriktion*) och de blir svullna och irriterade (*inflammation*). Symtomen kan komma och gå och omfattar andfåddhet, väsande/pipande andning, tryckkänsla över bröstet och hosta. Revinty Ellipta har visat sig minska anfall och andra symtom vid astma.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en allvarlig, kronisk sjukdom med inflammerade och förtjockade luftvägar. Symtomen omfattar andfåddhet, hosta, obehagskänsla i bröstet och slemhosta. Revinty Ellipta kan minska uppblossande symtom vid KOL.

2. Vad du behöver veta innan du använder Revinty Ellipta

Använd inte Revinty Ellipta

om du är **allergisk** mot flutikasonfuroat, vilanterol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du tror att detta gäller dig **ska du inte använda Revinty Ellipta** förrän du har talat med din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Revinty Ellipta

- om du har en **leversjukdom**, eftersom risken för biverkningar kan vara större. Om du har måttlig eller allvarlig leversjukdom, kommer din läkare att begränsa din dosering till den lägre styrkan av Revinty Ellipta (92/22 mikrogram, en gång dagligen)
- om du har **hjärtproblem** eller **högt blodtryck**
- om du har lungtuberkulos eller några andra långvariga eller obehandlade infektioner
- om du har diabetes eller högt blodsocker
- om du har **problem med sköldkörteln**
- om du har **låg kaliumnivå** i blodet
- om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.

Tala med läkare innan du använder detta läkemedel om du tror att något av detta gäller dig.

Under tiden du använder Revinty Ellipta

- Kontakta din läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.
- Kontakta din läkare om du upplever ökad törst, frekvent urinering eller oförklarlig trötthet (tecken på högt blodsocker).

Akuta andningssvårigheter

Om din andning eller ditt väsande försämras direkt efter att du har använt Revinty Ellipta ska du **sluta använda det** och omedelbart **söka vård**.

Infektion i lungorna

Om du använder detta läkemedel för KOL kan risken för att få en infektion i lungorna, dvs. lunginflammation, vara förhöjd. Se avsnitt 4 för information om vilka symtom man bör vara uppmärksam på när man använder detta läkemedel. Tala så snart som möjligt om för läkaren om du får något av dessa symtom.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år för behandling av astma, eller till barn och ungdomar, oavsett ålder, för behandling av KOL.

Andra läkemedel och Revinty Ellipta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Om du inte är säker på vad ditt läkemedel innehåller tala med din läkare eller apotekspersonal.

Vissa läkemedel kan påverka funktionen hos detta läkemedel eller öka risken för biverkningar. Dessa läkemedel är:

- betablockerare såsom metoprolol, används för att behandla **högt blodtryck** eller **hjärtsjukdom**
- ketokonazol, för behandling av **svampinfektioner**
- ritonavir eller kobicistat, för behandling av **HIV-infektioner**
- långverkande beta2- agonister, såsom salmeterol.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av dessa läkemedel. Din läkare kan vilja övervaka dig noga om du tar dessa läkemedel då de kan öka biverkningarna av Revinty Ellipta.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel. Använd inte detta läkemedel om du är gravid såvida inte din läkare säger att du kan göra det.

Det är okänt om innehållet i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. **Om du ammar, tala med läkare** innan du använder Revinty Ellipta. Använd inte detta läkemedel om du ammar såvida inte din läkare säger att du kan göra det.

Om du ammar, **tala med läkare** innan du använder Revinty Ellipta.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel påverkar sannolikt inte din förmåga att köra något fordon eller använda maskiner.

Revinty Ellipta innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, eller mjölkprotein, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Revinty Ellipta

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur stor dos ska du ta

Astma

Rekommenderad dos för att behandla astma är en inhalation (92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol) en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag.

Om du har svår astma kan läkaren besluta att du ska inhalera en gång med den högre styrkan (184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol). Denna dos ska också tas en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag.

KOL

Rekommenderad dos för att behandla KOL är en inhalation (92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol) en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag.

Den högre styrkan av Revinty Ellipta (184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol) är inte lämplig för behandling av KOL.

Revinty Ellipta är avsett för inhalation.

Använd Revinty Ellipta vid samma tidpunkt varje dag eftersom det är effektivt i över 24 timmar.

Det är mycket viktigt att du använder detta läkemedel varje dag, enligt läkarens instruktion. Det hjälper dig att vara symptomfri under hela dagen och natten.

Revinty Ellipta ska inte användas för att lindra ett akut anfall av andfåddhet eller väsande/pipande andning. Om du får ett sådant anfall måste du använda en snabbverkande inhalator (till exempel salbutamol).

Om du tycker att du blir andfådd eller får väsande/pipande andning oftare än du brukar, eller om du använder din snabbverkande inhalator oftare än du brukar, ska du söka läkare.

Hur Revinty Ellipta används

Fullständig information finns i ”Anvisningar steg-för-steg” efter avsnitt 6 i den här bipacksedeln.

Revinty Ellipta är avsett för inhalation. Du behöver inte förbereda Revinty Ellipta på något speciellt sätt, inte ens första gången du använder den.

Om dina symtom inte blir bättre

Om dina symtom (andfåddhet, väsande/pipande andning, hosta) inte blir bättre eller blir sämre, eller om du använder din snabbverkande inhalator oftare än du brukar:

kontakta läkare så snart som möjligt.

Om du har använt för stor mängd av Revinty Ellipta

Om du oavsiktligt har använt mer Revinty Ellipta än läkaren har ordinerat ska du tala med läkare eller apotekspersonal. Du kan eventuellt känna att hjärtat slår snabbare än normalt, känna dig darrig eller få huvudvärk.

Om du har använt mer än du är ordinerad under en längre tid är det särskilt viktigt att du rådgör med läkare eller apotekspersonal. Det beror på att höga doser Revinty Ellipta kan göra att den mängd steroidhormoner som produceras naturligt av kroppen minskar.

Om du har glömt att använda Revinty Ellipta

Inhalera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara nästa dos vid vanlig tid.

Om du får väsande/pipande andning eller känner dig andfådd, eller får några andra symtom på ett astmaanfall, ska du **använda din snabbverkande inhalator** (till exempel salbutamol) och sedan söka läkare.

Sluta inte ta Revinty Ellipta utan att rådgöra med läkare

Använd detta läkemedel så länge som läkaren rekommenderar. Det har bara effekt så länge du använder det. Sluta inte använda det om inte läkaren säger åt dig att göra det, inte ens om du mår bättre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer).

Om du har något av följande symtom efter att ha tagit Revinty Ellipta **sluta ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart.**

- hudutslag (*nässelutslag*) eller rodnad
- svullnad, ibland i ansiktet eller munnen (*angioödem*)
- får mycket väsende andning, hosta eller har svårt att andas
- plötslig känsla av svaghet eller yrsel (vilket kan leda till kollaps eller medvetslöshet)

Akuta andningssvårigheter

Andningssvårigheter omedelbart efter användning av Revinty Ellipta är sällsynta:

Om din andning eller ditt väsende försämras direkt efter att du har använt detta läkemedel ska du **sluta använda det** och omedelbart **söka vård.**

Lunginflammation (vanlig biverkning, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Tala om för läkaren om du har något av följande symtom medan du tar Revinty Ellipta eftersom de kan vara symtom på lunginflammation:

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter.

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer:

- huvudvärk
- vanlig förkylning.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer:

- smärtsamma, upphöjda fläckar i munhålan eller svalget orsakade av svampinfektion (*candidainfektion*). Skölj munnen med vatten omedelbart efter att du har tagit Revinty Ellipta. På så sätt kan denna biverkning undvikas.
- inflammation i lungorna (*bronkit*)
- infektion i näsans bihålor eller halsinfektion
- influensa
- smärtor och irritation längre bak i munnen och i svalget
- bihåleinflammation
- kliande, rinnande eller täppt näsa
- hosta
- problem med rösten
- försvagat skelett som kan leda till frakturer
- magsmärter
- ryggsmärter
- feber
- ledsmärter
- muskelkramp.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- oregelbundna hjärtslag
- dimsyn
- förhöjt blodsocker (hyperglykemi).

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** personer:

- ökad hjärtfrekvens (*takykardi*)
- hjärtklappning (*palpitationer*)
- diarréer
- ångest.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Revinty Ellipta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i den förseglade folieförpackningen för att skydda den mot fukt. Öppna inte folieförpackningen förrän precis före första användandet. När folieförpackningen har öppnats kan inhalatorn användas i upp till 6 veckor, med början från dagen folieförpackningen har öppnats. Skriv det datum som inhalatorn ska kastas i avsett utrymme på etiketten. Datumet bör skrivas så snart inhalatorn har tagits ut ur folieförpackningen.

Om inhalatorn förvaras i kylskåp ska den tillåtas **anta rumstemperatur under minst en timme** före användning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är flutikasonfuroat och vilanterol.
- För 92/22 mikrogram ger varje inhalation en dos (den dos som lämnar munstycket) om 92 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).
- För 184/22 mikrogram ger varje inhalation en dos (den dos som lämnar munstycket) om 184 mikrogram flutikasonfuroat och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat)
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat (se avsnitt 2) och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revinty Ellipta är ett inhalationspulver, avdelad dos.

Ellipta-inhalatorn är ljusgrå och har ett gult skyddslock över munstycket, samt en dosräknare. Den är förpackad i ett folietråg med avdragbart folielock. Tråget innehåller *torkmedel* för att minska fuktigheten i förpackningen. Kasta torkmedlet direkt när du har öppnat locket på tråget – det får inte förtäras eller inandas. Inhalatorn behöver inte förvaras i folietråget när den väl har öppnats.

Inhalatorn innehåller två aluminiumfolieremсор med 14 eller 30 doser. Flerpack innehåller 3x30 doser.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

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: +39-055 568 01

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; Portella & 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 01 300 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)
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>

Övriga informationskällor

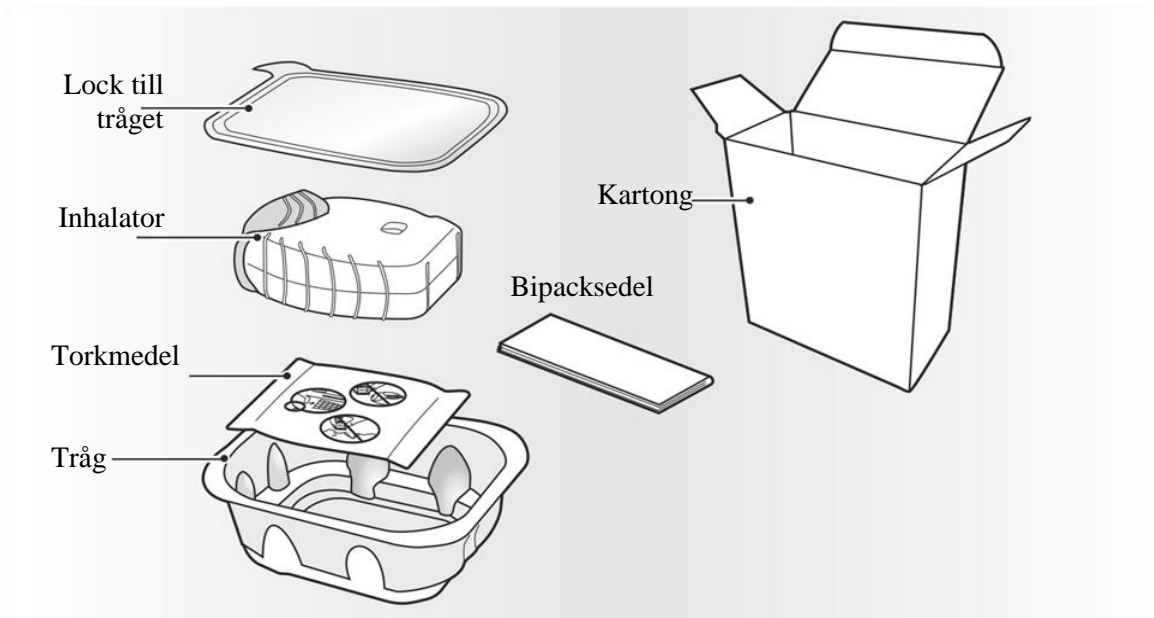
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Anvisningar steg-för-steg

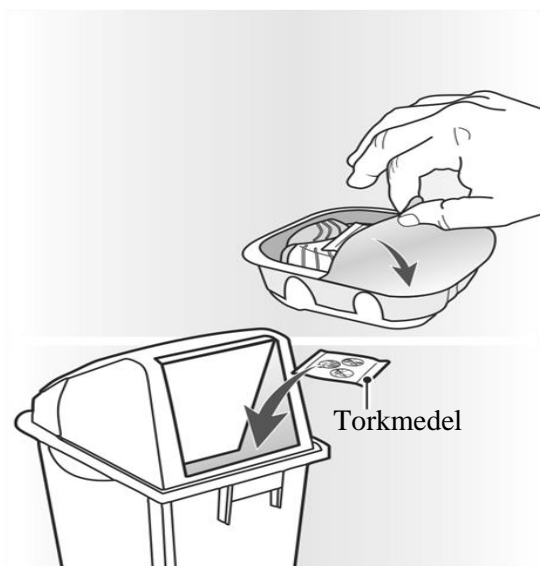
Vad är Ellipta inhalator?

När inhalatorn används första gången behöver du inte kontrollera att den fungerar korrekt eller förbereda den på något särskilt sätt. Följ bara dessa anvisningar steg för steg.

Förpackningen för din Revinty Ellipta inhalator innehåller



Inhalatorn är förpackad i ett tråg. **Öppna inte tråget förrän du är redo att inhalera en dos av läkemedlet.** När du är redo att använda din inhalator dra av locket för att öppna tråget. Tråget innehåller en påse **torkmedel** för att minska fuktigheten. Kasta bort påsen med torkmedel – den får **inte** öppnas, förtäras eller inandas.



När inhalatorn plockas upp ur tråget är den i "låst" läge. **Öppna inte inhalatorn förrän du är redo att inhalera en dos av läkemedlet.** När folietråget har öppnats, skriv "kasseringsdatum" i avsett utrymme på inhalatorns etikett. "Kasseringsdatum" är 6 veckor från den dag du öppnade folietråget. Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas. Folietråget kan kastas efter första öppnandet.

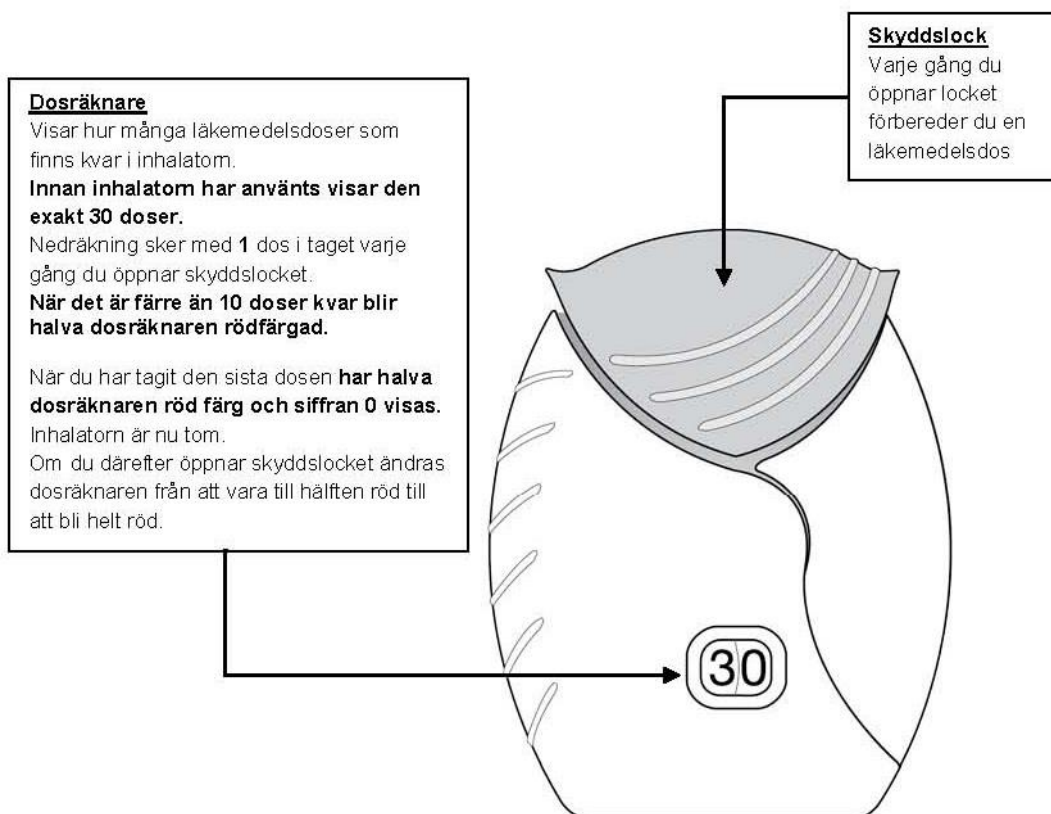
Steg-för-steg-anvisningarna nedan för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30 dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14 dagars förbrukning).

1. Läs detta innan du börjar

Om du öppnar och stänger skyddslocket på inhalatorn utan att inhalera läkemedlet, har dosen gått förlorad.

Dosen finns kvar inuti inhalatorn men det går inte längre att inhalera den.

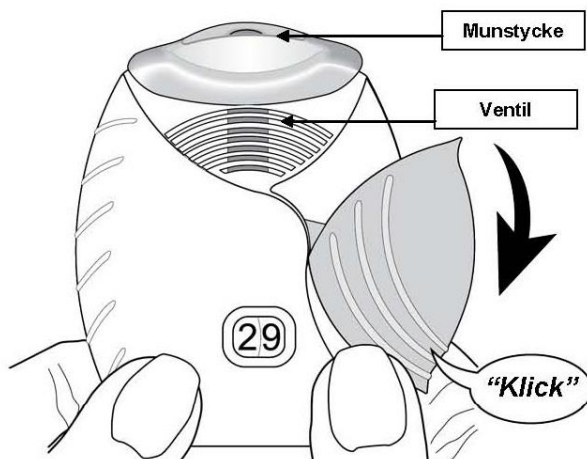
Man kan inte av misstag ta för mycket läkemedel eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.



2. Förbereda en dos

Vänta med att öppna skyddslocket tills du är redo att ta dosen. Skaka inte inhalatorn.

- Skjut skyddslocket neråt tills du hör ett ”klick”.

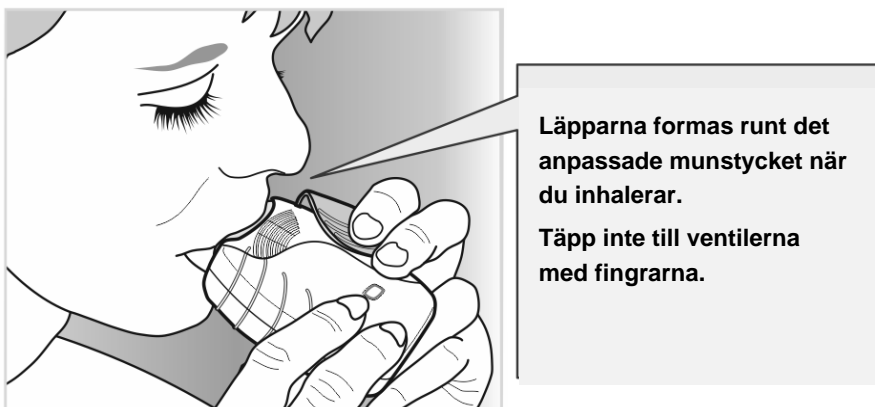


Nu är läkemedlet klart att inhaleras.
Doseräknaren räknar ner 1 dos.

- Om dosräknaren inte räknar ner när du hör klickljudet kommer inhalatorn inte att avge något läkemedel. Ta med inhalatorn till apoteket för att få hjälp.

3. Inhalera läkemedlet

- **Håll inhalatorn bort från munnen och andas ut så mycket som känns bekvämt.**
Andas **inte** ut i inhalatorn.
- **Sätt munstycket mellan läpparna och slut läpparna tätt runt munstycket.**
Täpp **inte** till luftventilerna med fingrarna.



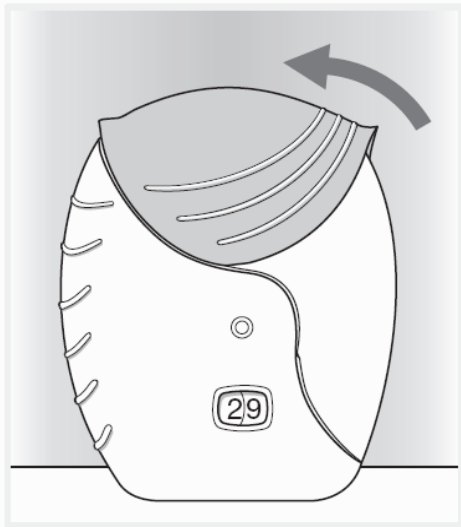
- **Ta ett långt, jämnt och djupt andetag. Håll andan så länge som möjligt (åtminstone 3 - 4 sekunder).**
- **Ta bort inhalatorn från munnen.**
- **Andas ut långsamt och försiktigt.**

Det kan hända att du varken känner smak av eller känner att du har fått i dig läkemedlet, även om du använder inhalatorn på rätt sätt.

Om du vill rengöra munstycket kan du använda en torr pappershandduk/servett, innan du stänger locket.

4. Stäng inhalatorn och skölj munnen.

- För upp skyddslocket igen så långt det går för att skydda munstycket.



- Skölj munnen med vatten när du har använt inhalatorn, svälj inte. På så sätt minskar risken för biverkningar i form av ont i munnen eller svalget.