

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

- ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver inhalasjon avgir én dose (dosen som kommer ut fra munnstykket) på 92 mikrogram flutikasonfuroat, 65 mikrogram umeklidiniumbromid tilsvarende 55 mikrogram umeklidinium og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Dette tilsvarer en oppmålt dose på 100 mikrogram flutikasonfuroat, 74,2 mikrogram umeklidiniumbromid tilsvarende 62,5 mikrogram umeklidinium og 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver avgitt dose inneholder omtrent 25 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert (inhalasjonspulver).

Hvitt pulver i en lysegrå inhalator (Ellipta) med et beige beskyttelseslokk og en doseteller.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Temybric Ellipta er indisert for vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som ikke er tilstrekkelig behandlet med en kombinasjon av inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende β_2 -agonist eller en kombinasjon av en langtidsvirkende β_2 -agonist og en langtidsvirkende muskarinerg antagonist (for effekter på symptomkontroll og forebygging av eksaserbasjoner, se pkt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte og maksimale dosen er en inhalasjon av Temybric Ellipta 92/55/22 mikrogram én gang daglig, til samme tidspunkt hver dag.

Dersom en dose blir glemt, bør neste dose inhaleres til vanlig tid neste dag.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Temybric Ellipta bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Temybric Ellipta skal kun brukes til inhalasjon.

Instruksjoner for bruk:

Instruksjonene for Ellipta inhalatoren med 30 doser (30 dagers forbruk) som vist under gjelder også for Ellipta inhalatoren med 14 doser (14 dagers forbruk).

a) Klargjøre en dose

Åpne beskyttelseslokket når du er klar til å inhalere en dose. Inhalatoren bør ikke ristes.

Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et "klikk". Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon.

Doseindikatoren teller ned med 1 for å bekrefte dette. Dersom dosetelleren ikke teller ned når du hører et "klikk", vil ikke inhalatoren avgi en dose. Ta den med til et apotek for å få råd.

b) Hvordan inhalere legemidlet

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

Munnstykket skal plasseres mellom leppene og leppene skal slutte tett rundt munnstykket. Ikke dekk over luftkanalene med fingrene dine under bruk.

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

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

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

c) Lukk inhalatoren og skyl munnen din

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

Skyll munnen din med vann etter å ha brukt inhalatoren, ikke svelg.

Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at sårhet i munn eller svelg utvikles som bivirkninger.

For videre instruksjoner om håndtering av inhalatoren, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Temybric Ellipta skal ikke brukes hos pasienter med astma siden den ikke har vært studert hos denne pasientpopulasjonen.

Ikke til akutt bruk

Det er ingen kliniske data som dokumenterer bruken av Temybric Ellipta i behandlingen av akutte episoder av bronkospasme eller til å behandle en akutt kols-eksaserbasjon (dvs. som en anfallsmedisin).

Forverring av sykdom

Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre symptomer kan indikere forverring av sykdomskontroll. Dersom det skjer en forverring av kols under behandling med Temybric Ellipta, bør det foretas en ny vurdering av pasienten og behandlingsregimet for kols.

Pasienter bør ikke avslutte behandlingen med Temybric Ellipta uten tilsyn av lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Paradoksalt bronkospasme

Behandling med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol kan føre til paradoksalt bronkospasme som kan være livstruende, med en umiddelbar hvesing og tungpustethet etter dosering. Behandling med Temybric Ellipta må seponeres umiddelbart dersom paradoksalt bronkospasme oppstår. Pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter, som hjertearytmier, f.eks. atrieflimner og takykardi, kan sees etter bruk av muskarinreseptorantagonister og sympatomimetika, inkludert umeclidinium og vilanterol. Derfor bør Temybric Ellipta brukes med forsiktighet hos pasienter med ustabil eller livstruende kardiovaskulær sykdom.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon som får Temybric Ellipta bør følges opp angående systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger (se pkt. 5.2).

Systemiske kortikosteroideffekter

Systemiske effekter kan forekomme ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre enn ved orale kortikosteroider.

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelse kan bli rapportert ved systemisk og topikal kortikosteroidbruk. Dersom en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten vurderes for henvisning til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som har vært rapportert etter systemisk og topikal kortikosteroidbruk.

Samtidige lidelser

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

Temybric Ellipta bør administreres med forsiktighet hos pasienter med pulmonær tuberkulose eller hos pasienter med kroniske eller ubehandlede infeksjoner.

Antikolinerg aktivitet

Temybric Ellipta bør brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom eller med urinretensjon. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer for akutt trangvinkelglaukom og bør informeres om å seponere bruk av Temybric Ellipta og kontakte sin lege umiddelbart hvis noen av disse tegnene eller symptomene utvikles.

Pneumoni hos pasienter med kols

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig vist i alle studier.

Det er ingen konkluderende kliniske bevis for forskjeller i risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på kols-eksaserbasjoner.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Hypokalemi

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

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

Hyperglykemi

Beta₂-adrenerge agonister kan gi forbigående hyperglykemi hos noen pasienter. Ingen kliniske relevante effekter på plasmaglukose ble observert i kliniske studier med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol ved anbefalt terapeutisk dose. Det har blitt rapportert om økninger i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes som har blitt behandlet med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol, og dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har hatt diabetes mellitus. Plasmaglukosenivået bør følges opp nøye hos diabetespasienter ved oppstart av behandling med Temybric Ellipta.

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klinisk signifikante interaksjoner mediert via flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol ved kliniske doser er lite sannsynlig pga. den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås ved inhalasjon.

Interaksjon med beta-blokkere

Beta₂-adrenerge blokkere kan svekke eller blokkere effekten av beta₂-adrenerge agonister, som vilanterol. Hvis beta-blokkere er nødvendig bør kardioselektive beta-blokkere vurderes, men forsiktighet bør utvises under samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive beta-blokkere.

Interaksjon med CYP3A4-hemmer

Flutikasonfuroat og vilanterol undergår begge en omfattende first-pass metabolisme mediert av enzymet CYP3A4.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (eks. ketokonazol, ritonavir, produkter inneholdende kobicistat), grunnet mulig økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol, som kan gi økt mulighet for bivirkninger. Samtidig bruk bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for bivirkninger relatert til systemiske kortikosteroider. Ved samtidig bruk skal pasienter derfor følges opp i forhold til bivirkninger relatert til systemiske kortikosteroider. En studie med gjentatte doser ble utført hos friske individer med flutikasonfuroat/vilanterol-kombinasjonen (184/22 mikrogram) og ketokonazol (400 milligram, en sterk CYP3A4-hemmer). Samtidig bruk økte gjennomsnittlig flutikasonfuroat AUC₍₀₋₂₄₎ og C_{max} med henholdsvis 36 % og 33 %. Økningen i flutikasonfuroat-eksponering ble assosiert med en 27 % reduksjon i 0-24-timers vektet gjennomsnittlig serumkortisol. Samtidig bruk økte gjennomsnittlig vilanterol AUC₍₀₋₁₎ og C_{max} med henholdsvis 65 % og 22 %. Økningen i vilanterol-eksponering ble ikke assosiert med en økning i beta₂-agonist relaterte systemiske effekter på hjerterytme eller serumkalium.

Interaksjon med CYP2D6-hemmere/CYP2D6-polymorfisme

Umeclidinium er et substrat av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Steady-state farmakokinetikken til umeclidinium ble vurdert hos friske frivillige som manglet CYP2D6 («langsomme metaboliserere»). Ingen effekt på AUC eller C_{max} for umeclidinium ble observert ved en 8 ganger høyere dose enn terapeutisk dose. En omtrent 1,3 ganger økning i umeclidinium AUC ble observert ved en 16 ganger høyere dose, ingen effekt ble sett på umeclidinium C_{max}. Basert på størrelsen av disse endringene er ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventet når flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol brukes samtidig med CYP2D6-hemmere eller administreres til pasienter som har genetisk nedsatt CYP2D6-aktivitet («langsomme metaboliserere»).

Interaksjon med P-glykoprotein-hemmere

Flutikasonfuroat, umeclidinium og vilanterol er substrater av P-glykoprotein-transportøren (P-gp). Effekten av den moderate P-gp-hemmeren verapamil (240 mg én gang daglig) på steady-state farmakokinetikken til umeclidinium og vilanterol ble vurdert hos friske frivillige. Det ble ikke sett noen effekt av verapamil på umeclidinium eller vilanterol C_{max}. Omtrent 1,4 ganger økning i umeclidinium AUC ble observert, ingen effekt ble sett på vilanterol AUC. Basert på omfanget av disse endringene er ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventet når flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol brukes samtidig med P-gp-hemmere. Kliniske farmakologistudier med en spesifikk P-gp-hemmer og flutikasonfuroat har ikke blitt utført.

Andre langtidsvirkende muskarinantagonister og langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister

Samtidig bruk av Temybric Ellipta og andre langtidsvirkende muskarinantagonister eller langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister er ikke studert og er ikke anbefalt da det kan forsterke bivirkningene (se pkt 4.8 og pkt 4.9).

Hypokalemi

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset data fra bruk av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved eksponering som ikke er klinisk relevant (se pkt. 5.3).

Behandling av gravide kvinner med Temybric Ellipta bør kun vurderes dersom den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om flutikasonfuroat, umeclidinium, vilanterol eller deres metabolitter utskilles i morsmelk. Andre kortikosteroider, muskarinerge antagonister og beta₂-adrenerge agonister er imidlertid påvist i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning må tas om enten å avslutte ammingen eller seponere Temybric Ellipta behandling tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effektene av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av flutikasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol på kvinnelig eller mannlig fertilitet (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene av Temybric Ellipta var nasofaryngitt (7 %), hodepine (5%) og øvre luftveisinfeksjon (2 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen for Temybric Ellipta er basert på tre fase III kliniske studier og spontanrapportering.

Den første studien inkluderte sikkerhetsdata fra 911 pasienter med kols som fikk flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram én gang daglig i opptil 24 uker, hvor 210 pasienter fikk flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 95/55/22 mikrogram én gang daglig i inntil 52 uker med en aktiv komparator (studie CTT116853, FULFIL).

Den andre studien inkluderte sikkerhetsdata fra 527 pasienter med kols som fikk flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol (92/55/22 mikrogram) og 528 pasienter med kols som fikk flutikasonfuroat/vilanterol (92/22 mikrogram) + umeclidinium (55 mikrogram) én gang daglig i opptil 24 uker (studie 200812).

Den tredje studien inkluderte sikkerhetsdata fra 4151 pasienter med kols som fikk flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram én gang daglig i opptil 52 uker, med to aktive komparatorer (studie CTT116855, IMPACT).

Den høyeste frekvensen er rapportert nedenfor der bivirkningsfrekvensene varierte mellom studier.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklassifiseringssystem.

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

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Øvre luftveisinfeksjoner Bronkitt Faryngitt Rhinit Sinusitt Influenza Nasofaryngitt Candida i munn og svelg Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Virale luftveisinfeksjoner	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylakse, angioødem, urtikaria og utslett	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Dysgesi	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Tåkesyn (se pkt. 4.4) Glaukom Smertesmerter i øyet	Mindre vanlige
	Økt intraokulært trykk	Sjeldne
Hjertesykdommer	Supraventrikulære ekstrasystoler Takykardi Atrieflimmer	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste Orofaryngeale smerter	Vanlige
	Dysfoni	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Vanlige
	Munntørhet	Mindre vanlige
Sykdommer i muskel, bindevev og skjelett	Artralgi Ryggsmerter	Vanlige
	Frakturer	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pneumoni

Hos totalt 1810 pasienter med alvorlig kols (gjennomsnittlig, post-bronkodilator FEV₁ ved screening på 45% av forventet verdi, standardavvik (SD) 13%), der 65 % av disse hadde opplevd en moderat/alvorlig kols-eksaserbasjon i året før studiestart (studie CTT116853), ble det rapportert en høyere insidens av pneumoni-tilfeller i opptil 24 uker hos pasienter som fikk Temybric Ellipta (20 pasienter, 2 %) enn hos pasienter som fikk budesonid/formoterol (7 pasienter, <1 %). Pneumoni som krevde sykehusinnleggelse oppsto hos 1 % av pasientene som fikk Temybric Ellipta og <1 % av pasienter som fikk budesonid/formoterol i opptil 24 uker. Et tilfelle av pneumoni med dødelig utfall ble rapportert hos en pasient som fikk Temybric Ellipta. I undergruppen av 430 pasienter som ble behandlet i opptil 52 uker var insidensen av pneumoni-tilfeller 2 % for både Temybric Ellipta og budesonid/formoterol. Insidensen av pneumoni med Temybric Ellipta er sammenlignbar med det som ble observert for flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI) 100/25-armen i FF/VI kliniske studier på kols. I en 52-ukers studie, med totalt 10355 pasienter med kols og en historie med moderate og alvorlige eksaserbasjoner innen de foregående 12 månedene (gjennomsnittlig post-bronkodilator screening FEV₁ 46 % av forventet, SD 15 %) (studie CTT116855), var insidensen av pneumoni 8 % (317 pasienter) for Temybric Ellipta (n = 4151), 7 % (292 pasienter) for flutikasonfuroat/vilanterol (n = 4134) og 5% (97 pasienter) for umeklidinium/vilanterol (n=2070). Pneumoni med dødelig utfall oppsto hos 12 av 4151 pasienter (3,5 per 1000 pasientår) som fikk Temybric Ellipta, 5 av 4134 pasienter (1,7 per 1000 pasientår) som fikk flutikasonfuroat/vilanterol, og 5 av 2070 pasienter (2,9 per 1000 pasientår) som fikk umeklidinium/vilanterol.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

En overdose kan gi tegn, symptomer eller bivirkninger assosiert med de individuelle komponentenes farmakologiske virkninger (f.eks. Cushings syndrom, cushingoide trekk, adrenal suppresjon, reduksjon av beintetthet, munntørrhet, synsforstyrrelser, takykardi, arytmier, skjelving, hodepine, hjertebank, kvalme, hyperglykemi og hypokalemi).

Det er ingen spesifikk behandling av overdose med Temybric Ellipta. Dersom overdosering skulle skje, bør pasienten få støttende behandling med tilstrekkelig overvåkning om nødvendig.

Kardioselektiv beta-blokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanterol-overdose hvor symptomene er av klinisk betydning og ikke responderer på støttende tiltak. Kardioselektive beta-blokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme.

Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen, der dette er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive luftveissykdommer, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika inkludert trippelkombinasjon med kortikosteroider, ATC-kode: R03AL08.

Virkningsmekanisme

Flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol er en kombinasjon av syntetisk kortikosteroid til inhalasjon, langtidsvirkende muskarinerg reseptorantagonist og langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (ICS/LAMA/LABA). Etter oral inhalasjon virker umeclidinium og vilanterol lokalt på luftveier for å gi bronkodilatasjon gjennom to separate mekanismer, og flutikasonfuroat reduserer inflammasjon.

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat er et kortikosteroid med potent anti-inflammatorisk effekt. Den nøyaktige mekanismen for effekten av flutikasonfuroat på kols-symptomer er ikke kjent. Kortikosteroider har vist seg å ha et bredt spekter av effekter på flere celletyper (f.eks. eosinofile celler, makrofager, lymfocytter) og mediatorer (f.eks. cytokiner og kjemokiner) som er involvert i inflammasjon.

Umeclidinium

Umeclidinium er en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (også kalt antikolinergika). Den bronkodilaterende effekten av umeclidinium oppstår ved kompetitiv hemming av binding av acetylkolin til muskarinerge reseptorer på glatt muskulatur i luftveiene. Umeclidinium viser langsom reversibilitet for den humane M3-muskarinreseptor-subtypen *in vitro* og langvarig virkning *in vivo* når administrert direkte til lungene i prekliniske modeller.

Vilanterol

Vilanterol er en selektiv langtidsvirkende beta₂-adrenerg reseptoragonist (LABA). De farmakologiske effektene av beta₂-adrenerge agonister, inkludert vilanterol, kan i det minste delvis tilskrives stimulering av intracellulær adenylatsyklase, enzymet som katalyserer omdannelsen av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP). Økte syklisk AMP-nivåer forårsaker relaxering av glatt muskulatur i bronkiene og hemmer frigivelse av mediatorer for umiddelbar hypersensitivitet fra celler, spesielt fra mastceller.

Farmakodynamiske effekter

Elektrofysiologiske undersøkelser av hjertet

Effekten av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på QT-intervallet har ikke blitt evaluert i en grundig QT (TQT)-studie. TQT-studier for FF/VI og umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) viste ingen klinisk relevante effekter på QT-intervall ved kliniske doser av FF, UMEC og VI.

Ingen klinisk relevante effekter på QTc-intervallet ble funnet under gjennomgang av sentralt avleste EKG-er fra 911 pasienter med kols eksponert for flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol i opptil 24 uker, eller i undergruppen med 210 pasienter som ble eksponert i opptil 52 uker.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram), administrert én gang daglig, har blitt evaluert hos pasienter med en klinisk kolsdiagnose i to aktiv-kontrollerte studier og i en singel, non-inferior studie. Alle tre studiene var multisenter, randomiserte, dobbeltblinde studier som krevde at pasientene var symptomatiske med en «Kols Assessment test» (CAT) poengsum på ≥ 10 , og at de hadde stått på daglig kols-vedlikeholdsbehandling i minst tre måneder før studiestart.

FULFIL (CTT116853) var en 24-ukers studie (N=1810), med en forlengelse i opptil 52 uker i en undergruppe av pasienter (n=430) som sammenlignet Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med budesonid/formoterol 400/12 mikrogram (BUD/FOR) administrert to ganger daglig. Ved screening, var gjennomsnittlig post-bronkodilaterende prosent forventet FEV₁ 45 % og 65 % hos pasienter som av pasientene rapporterte om en eller flere moderate/alvorlige eksaserbasjoner i løpet av det siste året.

IMPACT (CTT116855) var en 52-ukers studie (N=10355) som sammenlignet Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (FF/VI) og umeclidinium/vilanterol 55/22 mikrogram (UMEC/VI). Ved screening var gjennomsnittlig

bronkodilatorende prosent forventet FEV₁ 46 % og over 99 % av pasientene rapporterte om en eller flere tidligere moderate/alvorlige eksaserbasjoner i løpet av det siste året.

Ved studiestart, var de mest vanlige legemidlene mot kols rapportert i FULFIL- og IMPACT-studiene ICS +LABA+LAMA (henholdsvis 28 % og 34 %), ICS+LABA (henholdsvis 29 % og 26 %), LAMA+LABA (henholdsvis 10 % og 8 %) og LAMA (henholdsvis 9 % og 7 %). Disse pasientene kan også ha tatt andre legemidler mot kols (f.eks. mukolytika eller leukotrienreseptorantagonister).

Studie 200812 var en 24-ukers, ikke-inferior studie (N=1055) som sammenlignet Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med FFI/VI (92/22 mikrogram) + UMEC (55 mikrogram), koadministrert én gang daglig som multi-inhalatorbehandling hos pasienter med tidligere moderate eller alvorlige eksaserbasjoner i løpet av de siste 12 månedene.

Lungefunksjon

I FULFIL var bronkodilatorende effekter av Temybric Ellipta tydelige på den første behandlingsdagen og ble opprettholdt gjennom den 24-ukers lange behandlingsperioden (gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV₁ var 90-222 ml på dag 1 og 160-339 ml i uke 24). Temybric Ellipta bedret signifikant (p<0,001) lungefunksjonen (definert som gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV₁ i uke 24) (se Tabell 1) og forbedringen ble opprettholdt i undergruppen av pasienter som fortsatte behandling til uke 52.

Tabell 1. Lungefunksjon endepunkt i FULFIL

	Temybric Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Behandlingsforskjell (95% KI)
			Sammenligning med BUD/FOR
Trough FEV ₁ (L) i uke 24, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

FEV₁=tvunget ekspiratorisk volum per sekund; L = liter; LS = «least squares» (minste kvadraters metode); N= antall i «intent-to-treat» populasjon; KI= konfidensintervall; ^a Statistisk signifikant behandlingsforskjell for FF/UMEC/VI versus BUD/FOR ble også observert ved de andre vurderingstidspunktene (uke 2, 4 og 12).

I IMPACT forbedret Temybric Ellipta signifikant (p<0,001) lungefunksjonen når den ble sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI over en 52-ukers periode (se Tabell 2).

Tabell 2 – Lungefunksjon endepunkt i IMPACT

	Temybric Ellipta (N = 4151)	FF/VI (N = 4134)	UMEC/VI (N = 2070)	Behandlingsforskjell 95 % KI	
				Sammenligning Temybric mot FF/VI	Sammenligning Temybric mot UMEC/VI
Trough FEV ₁ (L) i uke 52, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

FEV₁=tvunget ekspiratorisk volum per sekund; L = liter; LS = «least squares» (minste kvadraters metode); SE = standard error; N= antall i «intent-to-treat» populasjon; KI= konfidensintervall; ^a Statistisk signifikant behandlingsforskjeller for FF/UMEC/VI versus FF/VI og FF/UMEC/VI versus UMEC/VI ble også observert ved de andre vurderingstidspunktene (uke 4, 16, 28, og 40).

I studie 200812 var Temybric Ellipta non-inferior sammenlignet med FF/VI+UMEC, koadministrert i to inhalatorer, ved forbedring fra baseline i trough FEV₁ i uke 24. Den forhåndsdefinerte non-inferiority marginen var 50 ml.

Eksaserbasjoner

I IMPACT, over 52 uker, reduserte Temybric Ellipta signifikant ($p < 0,001$) den årlige raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner med 15 % (95 % KI: 10, 20) sammenlignet med FF/VI (rate; 0,91 versus 1,07 hendelser per pasientår) og med 25 % (95 % KI: 19, 30) sammenlignet med UMEC/VI (rate; 0,91 versus 1,21 hendelser per pasientår). I FULFIL, basert på data i opptil 24 uker, reduserte Temybric Ellipta signifikant ($p = 0,002$) den årlige raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner med 35 % (95 % KI: 14, 51) sammenlignet med BUD/FOR.

I IMPACT reduserte Temybric Ellipta signifikant tiden til første moderate/alvorlige eksaserbasjon og reduserte signifikant ($p < 0,001$) risikoen for en moderat/alvorlig eksaserbasjon, som målt som tid til første eksaserbasjon, sammenlignet med både FF/VI (14,8 %; 95 % KI: 9,3, 19,9) og UMEC/VI (16,0 %, 95 % KI: 9,4, 22,1). I FULFIL, reduserte Temybric Ellipta signifikant risikoen for en moderat/alvorlig eksaserbasjon sammenlignet med BUD/FOR over 24 uker (33 %; 95 % KI: 12, 48; $p = 0,004$).

I IMPACT reduserte behandling med Temybric Ellipta den årlige raten av alvorlige eksaserbasjoner (dvs. som krever sykehusinnleggelse eller som resulterer i død) med 13 % sammenlignet med FF/VI (95 % KI: -1, 24; $p = 0,064$). Behandling med Temybric Ellipta reduserte signifikant den årlige raten av alvorlige eksaserbasjoner med 34 % sammenlignet med UMEC/VI (95 % KI: 22, 44; $p < 0,001$).

Helserelatert livskvalitet

Temybric Ellipta forbedret signifikant ($p < 0,001$) helserelatert livskvalitet (som målt med St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total poengsum) i både FULFIL (uke 24) når den sammenlignet med BUD/FOR (-2,2 enheter; 95 % KI: -3,5, -1,0) og IMPACT (uke 52) når sammenlignet med FF/VI (-1,8 enheter; 95 % KI: -2,4, -1,1) og UMEC/VI (-1,8 enheter; 95 % KI: -2,6, -1,0).

En høyere prosentandel av pasienter som fikk Temybric Ellipta responderte med en klinisk betydningsfull forbedring i SGRQ total poengsum i FULFIL i uke 24 sammenlignet med BUD/FOR (henholdsvis 50 % og 41 %), respons på oddsratio mot ikke-responsiv (OR) (1,41; 95 % KI: 1,16, 1,70) og i IMPACT i uke 52 sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI (henholdsvis 42 %, 34 % og 34 %), OR versus FF/VI (1,41; 95 % KI: 1,29, 1,55) og OR versus UMEC/VI (1,41; 95 % KI: 1,26, 1,57); alle behandlingssammenligninger var statistisk signifikante ($p < 0,001$).

I FULFIL var andelen pasienter som var CAT-respondenter (definert som 2 enheter under baseline eller lavere) i uke 24, signifikant høyere ($p < 0,001$) for pasienter behandlet med Temybric Ellipta sammenlignet med BUD/FOR (53 % mot 45 %; OR 1,44; 95 % KI: 1,19, 1,75). I IMPACT var andelen pasienter som var CAT-respondenter i uke 52 signifikant høyere ($p < 0,001$) for pasienter behandlet med Temybric Ellipta (42 %) sammenlignet med FF/VI (37 %; OR 1,24; 95 % KI: 1,14, 1,36) og UMEC/VI (36 %; OR 1,28; 95 % KI: 1,15, 1,43).

Symptomlindring

Kortpustethet ble målt med Transition Dyspné Index (TDI) fokal score i uke 24 i FULFIL og uke 52 i IMPACT (en undergruppe av pasienter, $n = 5058$). I FULFIL var andelen av respondenter ifølge TDI (definert som minst 1 enhet) signifikant høyere ($p < 0,001$) for Temybric Ellipta sammenlignet med BUD/FOR (61 % mot 51 %; OR 1,61; 95 % KI: 1,33, 1,95). I IMPACT var også andelen respondenter signifikant høyere ($p < 0,001$) for Temybric Ellipta (36 %) sammenlignet med FF/VI (29 %; OR 1,36; 95 % KI: 1,19, 1,55) og UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95 % KI: 1,13, 1,57).

I FULFIL forbedret Temybric Ellipta daglige symptomer av kols vurdert med E-RS: kols total score, sammenlignet med BUD/FOR (≥ 2 enheter nedgang fra baseline). Andelen av respondenter i ukene 21-24 var signifikant høyere ($p < 0,001$) for pasienter behandlet med Temybric Ellipta sammenlignet med BUD/FOR (henholdsvis 47 % og 37 %; OR 1,59; 95 % KI: 1,30, 1,94).

Bruk av anfallsmedisin

I FULFIL reduserte Temybric Ellipta signifikant ($p < 0,001$) bruken av anfallsmedisin i ukene 1-24 sammenlignet med BUD/FOR (behandlingsforskjell: -0,2 tilfeller per dag; 95 % KI: -0,3, -0,1).

I IMPACT reduserte Temybric Ellipta signifikant ($p < 0,001$) bruken av anfallsmedisin (tilfeller per dag) i hver 4-ukers tidsperiode sammenlignet med FF/VI og UMEC/VI. I ukene 49-52, var behandlingsforskjellen -0,28 (95 % KI: -0,37, -0,19) når det ble sammenlignet med FF/VI og -0,30 (95 % KI: -0,41, -0,19) med UMEC/VI.

Nattlige oppvåkninger

I IMPACT reduserte Temybric Ellipta statistisk signifikant gjennomsnittlig antall nattlige oppvåkninger grunnet kols sammenlignet med FF/VI (-0,05; 95 % KI: -0,08, -0,01; $p = 0,005$) og med UMEC/VI (-0,10; 95 % KI: -0,14, -0,05; $p < 0,001$) i ukene 49 til 52. Signifikante reduksjoner ble observert for alle andre tidspunkter for UMEC/VI ($p < 0,001$) og for alle unntatt to tidspunkter for FF/VI ($p \leq 0,021$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Temybric Ellipta i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med kols (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når flutikasonfuroat, umeklidinium og vilanterol ble administrert i kombinasjon ved inhalasjon fra en enkelt inhalator hos friske forsøkspersoner var farmakokinetikken til hver komponent lik den som ble observert når hvert virkestoff ble administrert enten som kombinasjonen flutikasonfuroat/vilanterol eller kombinasjonen umeklidinium/vilanterol eller monoterapi med umeklidinium.

Populasjons-PK-analyser for FF/UMEC/VI ble utført ved å bruke et kombinert PK datasett fra tre fase III-studier hos 821 personer med kols. Systemiske legemiddelnivåer (steady-state C_{max} og AUC) av FF, UMEC og VI ved bruk av FF/UMEC/VI i en inhalator (trippekombinasjon) var på samme nivå som de som ble observert ved bruk av FF/VI + UMEC som to inhalatorer, doble kombinasjoner (FF/VI og UMEC/VI) i likhet med individuelle enkle inhalatorer (FF, UMEC og VI).

Kovariansanalyse viste høyere FF tilsynelatende clearance (42%) når man sammenlignet FF/VI med FF/UMEC/VI; men dette ansees ikke som klinisk relevant.

Absorpsjon

Flutikasonfuroat

Etter administrering av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol til inhalasjon hos friske forsøkspersoner ble flutikasonfuroat C_{max} oppnådd etter 15 minutter. Den absolutte biotilgjengelighet av flutikasonfuroat var 15,2% når administrert som flutikasonfuroat/vilanterol ved inhalasjon primært på grunn av absorpsjon av den inhalerte porsjonen av dosen levert til lungene, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Etter gjentatt dosering av flutikasonfuroat/vilanterol til inhalasjon ble steady-state oppnådd innen 6 dager med opptil 1,6-ganger akkumulering.

Umeklidinium

Etter administrering av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol til inhalasjon hos friske forsøkspersoner ble umeklidinium C_{max} oppnådd etter 5 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten av umeklidinium til inhalasjon var i gjennomsnitt 13%, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Etter

gjentatt dosering av umeklidinium til inhalasjon ble steady-state oppnådd innen 7 til 10 dager med 1,5 til 2-ganger akkumulering.

Vilanterol

Etter administrering av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol til inhalasjon hos friske frivillige ble vilanterol C_{max} oppnådd etter 7 minutter. Den absolutte biotilgjengelighet av vilanterol til inhalasjon var 27%, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Etter gjentatt dosering av umeklidinium/vilanterol til inhalasjon ble steady-state oppnådd innen 6 dager med opp til 1,5-ganger akkumulering.

Distribusjon

Flutikasonfuroat

Etter intravenøs administrering av flutikasonfuroat hos friske forsøkspersoner var gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state 661 liter. Flutikasonfuroat har en lav bindingsgrad til røde blodceller. *In vitro* plasma proteinbinding i humant plasma for flutikasonfuroat var høy, i gjennomsnitt >99,6%.

Umeklidinium

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

Vilanterol

Etter intravenøs administrering av vilanterol hos friske forsøkspersoner var gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state 165 liter. Vilanterol har en lav bindingsgrad til røde blodceller. *In vitro* plasma proteinbinding i humant plasma var gjennomsnittlig 94 %.

Biotransformasjon

Flutikasonfuroat

In vitro studier viste at flutikasonfuroat hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat for P-gp transportøren. Den primære metabolismeveien for flutikasonfuroat er hydrolyse av S-fluorometyl carbothioat-gruppen til metabolitter med signifikant redusert kortikosteroidaktivitet. Systemisk eksponering av metabolittene er lav.

Umeklidinium

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

Vilanterol

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

Eliminasjon

Flutikasonfuroat

Den tilsynelatende halveringstiden for flutikasonfuroat etter inhalasjon av flutikasonfuroat/vilanterol var i gjennomsnitt 24 timer. Etter intravenøs administrasjon var halveringstiden gjennomsnittlig 15,1 timer. Clearance etter intravenøs administrasjon var 65,4 liter/time. Urinutskillelse tilsvarte 2 % av intravenøs administrert dose. Etter oral administrasjon hos mennesker ble flutikasonfuroat eliminert hovedsakelig gjennom metabolisme med metabolitter som utskilles nesten utelukkende i feces, med <1 % av gjenværende radioaktiv dose utskilt i urin.

Umeklidinium

Halveringstid av umeklidinium etter inhalert dosering i 10 dager var i gjennomsnitt 19 timer, med 3 til 4 % aktiv substans utskilt uforandret i urin ved steady-state. Clearance etter intravenøs administrasjon var 151 liter/time. Etter intravenøs administrasjon ble omtrent 58 % av den administrerte radioaktivmerkede dosen utskilt i feces og omtrent 22 % av den administrerte radioaktivmerkede dosen ble utskilt i urinen. Utskillelse av legemiddelrelatert materiale i feces etter intravenøs dosering indikerte sekresjon til gallen. Etter oral administrasjon var totalt 92 % av den administrerte radioaktivmerkede dosen utskilt primært i feces. Mindre enn 1 % av den oralt administrerte dosen (1 % av den gjenværende radioaktivitet) var utskilt i urinen, som antyder minimal absorpsjon etter oral administrasjon.

Vilanterol

Halveringstid for vilanterol etter inhalert dosering i 10 dager var i gjennomsnitt 11 timer. Plasma clearance av vilanterol etter intravenøs administrasjon var 108 liter/time. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket vilanterol ble 70 % av radiomerket dose utskilt i urin og 30 % i feces. Primær eliminering av vilanterol var via metabolisme, etterfulgt av utskillelse av metabolitter i urin og feces.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Effekter av alder på farmakokinetikken til flutikasonfuroat, umeklidinium og vilanterol ble evaluert i den farmakokinetiske populasjonsanalysen.

Ingen klinisk relevante effekter som krever dosejustering ble funnet.

Redusert nyrefunksjon

Effekten av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol har ikke blitt evaluert hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Studiet med flutikasonfuroat/vilanterol og umeklidinium/vilanterol viste imidlertid ingen evidens for en økning i systemisk eksponering for flutikasonfuroat, umeklidinium eller vilanterol. *In vitro* proteinbindingsstudier som sammenlignet individer med alvorlig redusert nyrefunksjon og friske frivillige fant ingen klinisk signifikant endring i proteinbinding.

Effektene av hemodialyse har ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol har ikke blitt evaluert hos personer med nedsatt leverfunksjon. Derimot har studier blitt utført med flutikasonfuroat/vilanterol og umeklidinium/vilanterol.

Flutikasonfuroat/vilanterol-komponenten i Temybric Ellipta ble studert hos pasienter med alle alvorlighetsgrader av nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C). For flutikasonfuroat (FF 184 mikrogram) viste pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon opp til tre ganger høyere systemisk eksponering; derfor fikk pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon halv dose (FF 92 mikrogram). Ved denne dosen ble det ikke observert endring i systemisk eksponering. Det anbefales forsiktighet

ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men det foreligger ingen anbefaling om spesifikk dosejustering basert på leverfunksjon. Det var ingen signifikant økning i systemisk eksponering for vilanterol.

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon viste ingen tegn til økning i systemisk eksponering for verken umeklidinium eller vilanterol (C_{max} og AUC). Umeklidinium har ikke blitt studert i pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Andre spesielle populasjoner

Effektene av rase, kjønn og vekt på farmakokinetikken til flutikasonfuroat, umeklidinium og vilanterol ble også evaluert i den farmakokinetiske populasjonsanalysen.

Hos 113 øst-asiatiske personer med kols (japansk og øst-asiatisk herkomst), som fikk FF/UMEC/VI fra en enkelt inhalator (27 % personer) var flutikasonfuroat $AUC_{(ss)}$ estimater i gjennomsnitt 30 % høyere sammenlignet med personer med europeisk avstamning. Imidlertid, så holder disse høyere systemiske eksponeringene seg under terskelverdi for FF-indusert reduksjon av serum- og urinkortisol og er ikke ansett som klinisk signifikante. Det var ingen effekt av rase på farmakokinetiske parametere av umeklidinium eller vilanterol hos personer med kols. Ingen klinisk relevante forskjeller som krevde dosejustering basert på rase, kjønn eller vekt ble observert ved systemisk eksponering for flutikasonfuroat, umeklidinium eller vilanterol.

Når det gjelder andre pasientkarakteristika viste en studie av CYP2D6 «poor metabolisers» ingen evidens for en klinisk signifikant effekt av CYP2D6 genetisk polymorfisme på systemisk eksponering for umeklidinium.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske og toksikologiske effekter sett med flutikasonfuroat, umeklidinium eller vilanterol i prekliniske studier var de som vanligvis er assosiert med enten glukokortikoider, muskarinerge reseptorantagonister eller beta₂-adrenerge reseptoragonister. Administrasjon av kombinasjonen flutikasonfuroat, umeklidinium og vilanterol til hunder viste ingen signifikant ny toksisitet eller stor forverring av forventede funn assosiert med flutikasonfuroat, umeklidinium eller vilanterol alene.

Genotoksisitet og karsinogenisitet

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat ble ikke funnet genotoksisk i et standardisert studieprogram, og var ikke karsinogent i livslange inhalasjonsstudier hos rotter eller mus ved eksponeringer på henholdsvis 1,4- eller 2,9-ganger, den kliniske eksponeringen av én daglig dose hos mennesker på 92 mikrogram flutikasonfuroat, basert på AUC.

Umeklidinium

Umeklidinium viste ikke genotoksisitet i et standardisert studieprogram og var ikke karsinogent i livslange inhalasjonsstudier hos mus eller rotter ved en eksponering på henholdsvis ≥ 20 eller ≥ 17 -ganger den kliniske eksponeringen av én daglig dose hos mennesker på 55 mikrogram umeklidinium, basert på AUC.

Vilanterol

Vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) og trifenyldeddisyre ble ikke funnet genotoksisk, hvilket indikerer at vilanterol (som trifenatat) ikke er en genotoksisk helsefare for mennesker. I overensstemmelse med funn for andre beta₂ agonister, forårsaket vilanteroltrifenatat i livslange inhalasjonsstudier proliferative effekter i reproduksjonsorganet hos hunnrotter og mus, og i hypofysen hos rotter. Det var ingen økning i tumorinsidens hos rotter eller mus ved eksponering på henholdsvis 0,9- eller 22-ganger den kliniske eksponeringen av én daglig dose hos mennesker på 22 mikrogram vilanterol, basert på AUC.

Toksisitet ved reproduksjon

Flutikasonfuroat, umeklidinium og vilanterol hadde ingen negative effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter.

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat ble ikke funnet teratogent hos rotter eller kaniner, men gav forsinket utvikling hos rotter, og forårsaket abort hos kaniner når moren fikk toksiske doser. Det var ingen effekt på rotters utvikling ved eksponering for 6,6 ganger human eksponering ved én daglig dose på 92 mikrogram, basert på AUC. Flutikasonfuroat hadde ingen negative effekter på pre- eller postnatal utvikling hos rotter.

Umeklidinium

Umeklidinium ble ikke funnet teratogent hos rotter eller kaniner. I en pre- og post-natal studie ga subkutan umeklidinium hos rotter en lavere økning i kroppsvekt og matinntak hos mor og en mindre reduksjon i kroppsvekt hos avkom før avvenning hos mordyr som fikk 180 mikrogram/kg/dag dose (omtrent 61 ganger den humane kliniske eksponering av umeklidinium ved én daglig dose på 55 mikrogram, basert på AUC).

Vilanterol

Vilanterol ble ikke funnet teratogent hos rotter. I inhalasjonsstudier hos kaniner forårsaket vilanterol effekter lik de som er sett med andre beta₂-agonister (ganespalte, åpne øyelokk, forbenet brystben og fleksible lemmer/malrotasjon). Gitt subkutan var det ingen effekter ved eksponering for 62 ganger human eksponering ved én daglig dose på 22 mikrogram, basert på AUC. Vilanterol hadde ingen negative effekter på pre- eller postnatal utvikling hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år
Holdbarhet etter åpning av folieboksen: 6 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ellipta inhalatoren består av en lysegrå beholder, et beige beskyttelseslokk for munnstykket og en doseteller, pakket inn i en folielaminert boks som inneholder en pose med silikagel tørrstoff. Folieboksen er forseglet med et avrivbart folielokk.

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

Inhalatoren inneholder to laminerte blisterstriper av aluminiumsfolie som gir totalt 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagers forbruk). Hver blister i den ene stripen inneholder flutikasonfuroat, hver blister i den andre stripen inneholder umeklidinium (som bromid) og vilanterol (som trifenatat).

Pakningsstørrelser med inhalatorer med 14 eller 30 doser.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Etter inhalasjon bør pasienten skylle munnen sin med vann uten å svelge.

Ellipta-inhalatoren inneholder oppmålte doser og er klar til bruk.

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

Inhalatoren vil være i "lukket" stilling når den først tas ut av den forseglede folieboksen. Datoen for «kastes innen» skal skrives på et eget felt på inhalatorens etikett og kartong. Datoen bør skrives på med en gang inhalatoren er tatt ut av folieboksen. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra folieboksen ble åpnet første gang. Etter denne datoen skal ikke inhalatoren brukes. Folieboksen kan kastes etter åpning.

Dersom beskyttelseslokket på inhalatoren åpnes og lukkes uten at dosen inhaleres, vil dosen gå tapt. Dosen vil da være trygt bevart i inhalatoren, men dosen vil ikke lenger være tilgjengelig for inhalasjon.

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

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

Utgått markedsføringsstillatelse

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A.MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (ENKELPAKNINGER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 92 mikrogram flutikasonfuroat, 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram av umeklidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktose og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget for bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

temybric ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ETIKETT (MED BLUE BOX - FLERPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 92 mikrogram flutikasonfuroat, 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram av umeklidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktose og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert.

Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1378/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

temybric ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DEN MIDTRE EMBALLASJE (UTEN BLUE BOX- KUN FLERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 92 mikrogram flutikasonfuroat, 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram av umeklidiniumbromid) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktose og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert

1 inhalator med 30 doser.

Komponent av flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

ÉN GANG DAGLIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

Kastes innen:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

temybric ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temybric Ellipta 92/55/22 mikrog. inhalasjonspulver
flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GSK Logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før man er klar til å inhalere.

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

14 doser

30 doser

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ INHALATOREN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Temybric Ellipta 92/55/22 mikrog. inhalasjonspulver
flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol

Bruk til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.
Kastes innen:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

14 doser

30 doser

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Temybric Ellipta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Temybric Ellipta
3. Hvordan du bruker Temybric Ellipta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Temybric Ellipta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Trinn-for-trinn instruksjoner

1. Hva Temybric Ellipta er og hva det brukes mot

Hva Temybric Ellipta er

Temybric Ellipta inneholder tre virkestoffer kalt flutikasonfuroat, umeclidiniumbromid og vilanterol. Flutikasonfuroat tilhører en gruppe av legemidler kalt kortikosteroider, ofte kun kalt *steroider*. Umeclidiniumbromid og vilanterol tilhører en gruppe av legemidler kalt *bronkodilatorer*.

Hva Temybric Ellipta brukes mot

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

Ved kols strammes musklene rundt luftveiene, noe som gjør pusting vanskelig. Dette legemidlet utvider disse musklene i lungene, noe som reduserer hevelsen og irritasjonen i de små luftveiene slik at luft lettere kan komme inn og ut av lungene. Når det brukes regelmessig kan det hjelpe til å kontrollere pustevanskene dine, og redusere effekten kols har på hverdagen din.

Temybric Ellipta skal brukes hver dag og ikke bare når du har pustevansker eller andre symptomer på kols. Det skal ikke brukes til behandling av akutte anfall av tetthet eller pipende pust. Dersom du opplever et slikt anfall, må du bruke en inhalator med rask virkning (slik som salbutamol). Dersom du ikke har en hurtigvirkende inhalator, kontakt legen din.

2. Hva du må vite før du bruker Temybric Ellipta

Bruk ikke Temybric Ellipta:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Temybric Ellipta dersom:

- du har **astma** (ikke bruk Temybric Ellipta for å behandle astma)
- du har **hjerterproblemer** eller **høyt blodtrykk**
- du har **leverproblemer**
- du har **tuberkulose (TB) i lungene, eller andre langvarige eller ubehandlede infeksjoner**
- du har en øyetilstand kalt **trangvinkelglaukom**
- du har en **forstørret prostata, problemer med å urinere** eller en **blokkering i blæren**
- du lider av **epilepsi**
- du har problemer med **skjoldbruskkjertelen**
- du har **lavt kaliumnivå** i blodet
- du har **diabetes**
- du opplever tåkesyn eller andre **synsforstyrrelser**

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

Akutte pusteproblemer

Dersom du blir tett i brystet, får hoste, pipende pust eller blir tungpustet rett etter bruk av Temybric Ellipta inhalatoren:

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

Øyeproblemer i løpet av behandling med Temybric Ellipta

Dersom du får røde øyne og samtidig smerter eller ubehag i øyet, forbigående tåkesyn, ser lysende ringer rundt lyskilder eller ser fargede flekker i løpet av behandlingen med Temybric Ellipta:

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

Infeksjoner i lungene

Fordi du bruker dette legemidlet mot kols, kan du være utsatt for en økt risiko for å utvikle infeksjon i lungene, kjent som lungebetennelse. Se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger" for informasjon om symptomer som du bør være klar over når du bruker dette legemidlet.

Informér legen din så raskt som mulig dersom du utvikler noen av disse symptomene.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Temybric Ellipta

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dersom du er usikker på hva legemidlet ditt inneholder, kontakt legen eller apoteket.

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

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

Informér legen din eller apotek dersom du tar noen av disse legemidlene. Legen din kan ønske å følge deg nøye opp hvis du tar noen av disse legemidlene siden de kan øke bivirkningene til Temybric Ellipta.

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Temybric Ellipta inneholder laktose

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

3. Hvordan du bruker Temybric Ellipta

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

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

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

Bruk Temybric Ellipta regelmessig

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

Temybric Ellipta bør **ikke** brukes til å lette **akutte anfall av tungpustethet eller pipende pust.** Dersom du får et slikt anfall, må du bruke en inhalator med rask virkning (slik som salbutamol).

Hvordan du bruker inhalatoren

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

Temybric Ellipta er til inhalasjonsbruk.

Etter at folieboksen er åpnet er Temybric Ellipta klar til bruk.

Hvis symptomene dine ikke bedres

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

Kontakt legen din så raskt som mulig.

Dersom du tar for mye av Temybric Ellipta

Dersom du bruker for mye av dette legemidlet, **ta øyeblikkelig kontakt med lege eller apotek for råd** da det kan hende at du trenger medisinsk overvåkning. Vis dem hvis mulig inhalatoren, kartongen eller dette pakningsvedlegget. Symptomer kan være at hjertet ditt slår raskere enn normalt, at du føler deg skjelven, at du får synsforstyrrelser, tørr munn eller hodepine.

Dersom du har glemt å ta Temybric Ellipta

Du må ikke inhalere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Bare inhaler den neste dosen til vanlig tid. Dersom du piper eller blir tungpustet kan du bruke din hurtigvirkende inhalator (som salbutamol) og rådføre deg med lege.

Dersom du avbryter behandling med Temybric Ellipta

Bruk dette legemidlet så lenge legen din anbefaler deg det. Ikke stopp bruken med mindre legen din gir deg råd om det selv om du føler deg bedre, siden symptomene dine kan bli verre.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner ved bruk av Temybric Ellipta er sjeldne (disse kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter). Dersom du har noen av de følgende symptomene etter å ha brukt Temybric Ellipta, **slutt å bruke den og kontakt legen din** umiddelbart:

- hudutslett eller rødhet, elveblest (*urtikaria*)
- hevelse, noen ganger av ansiktet eller munnen (*angioødem*)
- tungpustethet, hoste eller pustevansker
- plutselig følelse av svakhet eller svimmelhet (kan føre til kollaps eller bevisstløshet)

Plutselige pusteproblemer

Hvis pustevansker eller piping blir verre rett etter at du har brukt dette legemidlet, **slutt å bruke det og oppsøk lege** øyeblikkelig.

Pneumoni (lungebetennelse) hos pasienter med kols (vanlig bivirkning)

Snakk med legen din dersom du har noen av følgende symptomer mens du bruker Temybric Ellipta – de kan være symptomer på en lungeinfeksjon:

- feber eller frysninger
- økt slimproduksjon, endret farge på slim
- økt hoste eller økte pusteproblemer

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 10** pasienter:

- såre, hevede flekker i munn eller svelg forårsaket av soppinfeksjoner (candida). Skylling av munnen med vann rett etter bruk av Temybric Ellipta kan forhindre denne bivirkningen.
- infeksjon i nese, bihuler eller hals

- infeksjon i de øvre luftveiene
- kløende, rennende eller tett nese
- smerter i bakre del av munn og svelg
- bihulebetennelse
- lungebetennelse (*bronkitt*)
- influensa
- forkjølelse
- hodepine
- hoste
- smertefull og hyppig vannlating (kan være tegn på urinveisinfeksjon)
- leddsmerter
- ryggmerter
- forstoppelse

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 100** pasienter:

- uregelmessig hjerterytme
- raskere hjerterytme
- heshet
- redusert bentetthet, som kan føre til brudd
- munntørret
- smaksforstyrrelser
- tåkesyn
- økt trykk i øyet
- smerter i øyet.

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** pasienter:

- allergiske reaksjoner (se tidligere i pkt. 4)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Temybric Ellipta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar inhalatoren i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet og ta den kun ut umiddelbart før første gangs bruk. Etter åpning kan inhalatoren brukes i opp til 6 uker, regnet fra den datoen folieboksen åpnes. Skriv datoen inhalatoren bør kastes på etiketten på den angitte plassen. Datoen bør skrives på så fort som mulig etter inhalatoren tas ut av folieboksen.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Temybric Ellipta

Virkestoffer er flutikasonfuroat, umeklidiniumbromid og vilanterol.

Hver enkelt inhalasjon frigir en dose (dosen som forlater munnstykket) på 92 mikrogram flutikasonfuroat, 65 mikrogram umeklidiniumbromid (ekvivalent til 55 mikrogram umeklidinium) og 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under «Temybric Ellipta inneholder laktose») og magnesiumstearat.

Hvordan Temybric Ellipta ser ut og innholdet i pakningen

Temybric Ellipta er et inhalasjonspulver, forhåndsdispensert.

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

Virkestoffene er fordelt som et hvitt pulver i separate blisterstrimler inne i inhalatoren. Hver inhalator inneholder enten 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagers forbruk). Flerpakninger som inneholder 90 (3 inhalatorer x 30) doser er også tilgjengelig. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC
Tel: +370 52 691 947

lt@berlin-chemie.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

slovenia@berlin-chemie.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

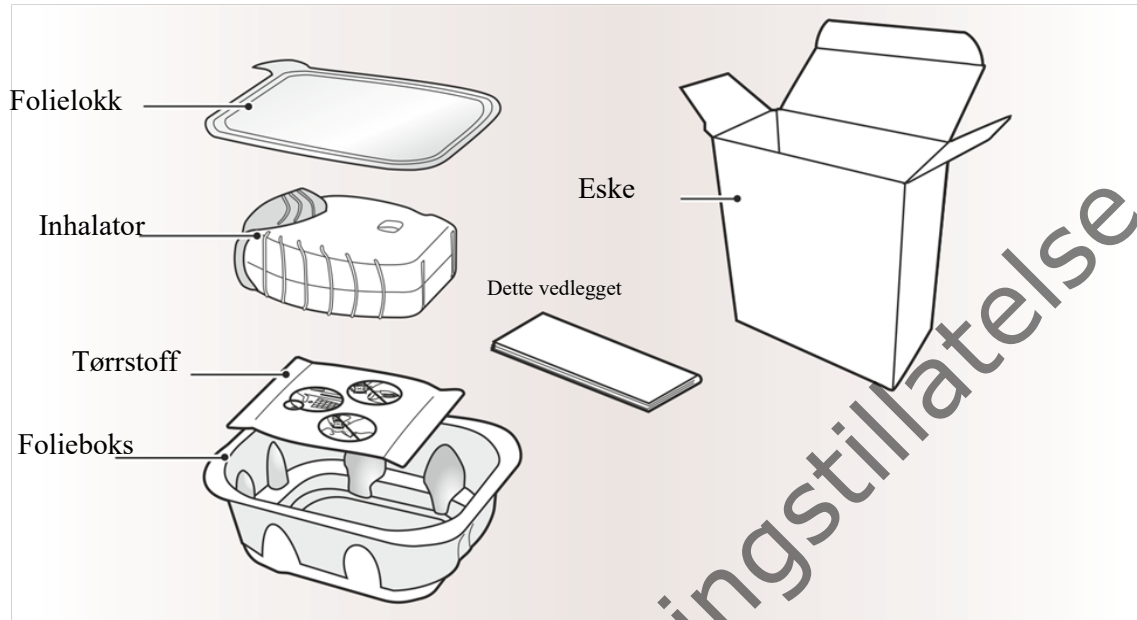
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Trinn-for-trinn instruksjoner

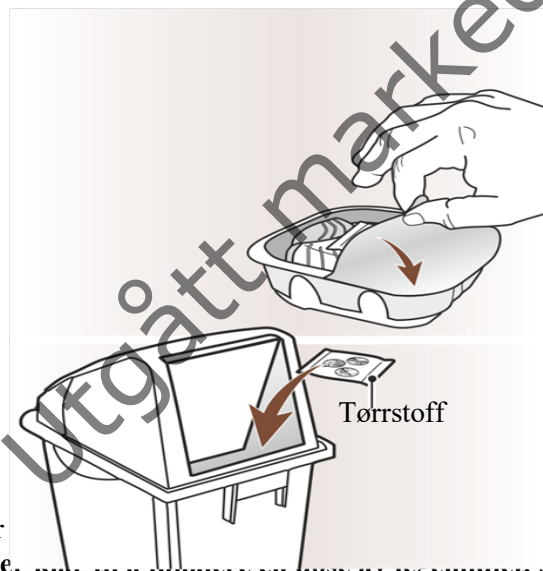
Hva er inhalatoren?

Det er ikke nødvendig å sjekke at inhalatoren virker ordentlig den første gangen du bruker Temybric Ellipta: den inneholder ferdig oppmålte doser og er klar til bruk med en gang.

Din kartong med Temybric Ellipta inhalator inneholder



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



Når du er klar til å inhalere en dose av legemidlet, skriv datoen for "kastes innen" i eget felt på inhalatorens etikett og kartong. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra den datoen du åpner folieboksen. **Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger.** Folieboksen kan kastes etter åpning.

Trinn for trinn instruksjonene gitt under for bruk av inhalatoren gjelder enten 30-dose (30 dagers forbruk) eller 14-dose (14 dagers forbruk) Ellipta inhalatoren.

1) Les dette før du starter

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

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

Doseteller

Denne viser hvor mange legemiddeldoser som er igjen i inhalatoren.

Før inhalatoren er tatt i bruk, viser den nøyaktig 30 doser.

Den teller ned med 1 hver gang du åpner beskyttelseslokket.

Når det er færre enn 10 doser igjen, blir halve dosetelleren rød.

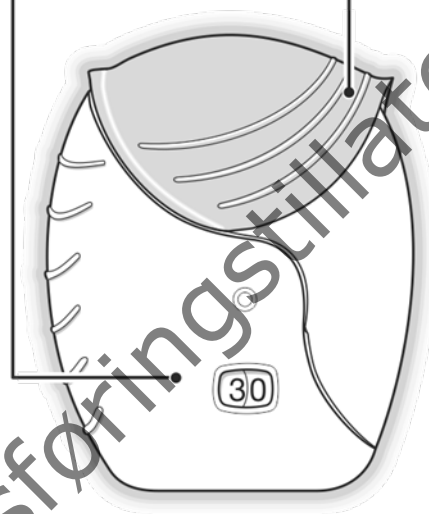
Etter at du har brukt den siste dosen, er halve dosetelleren rød og tallet 0 vises på displayet.

Inhalatoren din er nå tom.

Dersom du åpner beskyttelseslokket etter dette, vil dosetelleren endres fra å være halvt rød til å bli helt rød.

Beskyttelseslokk

Hver gang du åpner denne klargjør du en dose av legemidlet.

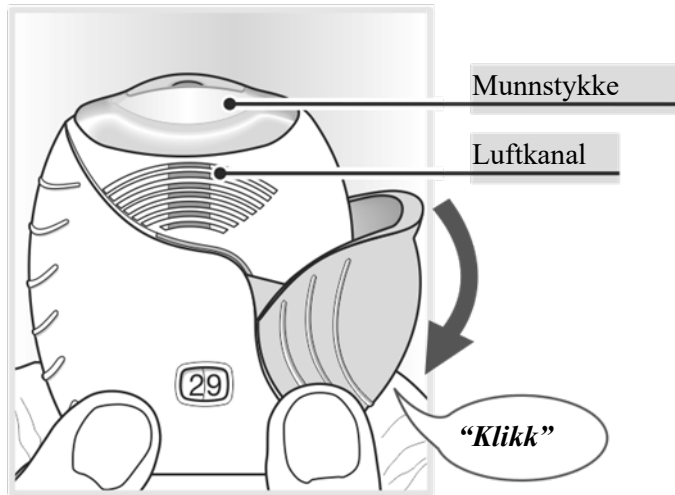


For 14-dose inhalatoren, vil dosetelleren også være halvt rød når det er mindre enn 10 doser igjen, og så vil den være halvt rød med tallet 0 etter den siste dosen er tatt. Dosetelleren vil være helt rød hvis du åpner beskyttelseslokket igjen.

2) Klargjøre en dose

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

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



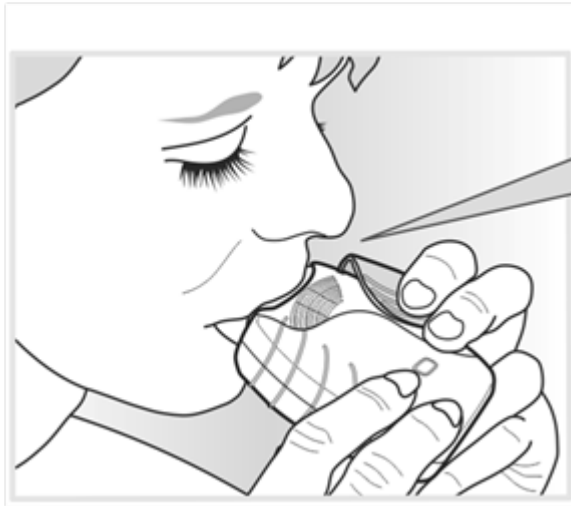
Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon.

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

- Dersom dosetelleren ikke teller ned når du hører et ”klikk”, vil ikke inhalatoren avgi legemiddel. Ta den med til et apotek for å rådføre deg.
- Ikke rist inhalatoren på noe tidspunkt.

3) Inhaler legemidlet

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



Dine lepper skal omslutte munnstykket for inhalering.

Du må ikke blokkere luftkanalen med fingrene dine.

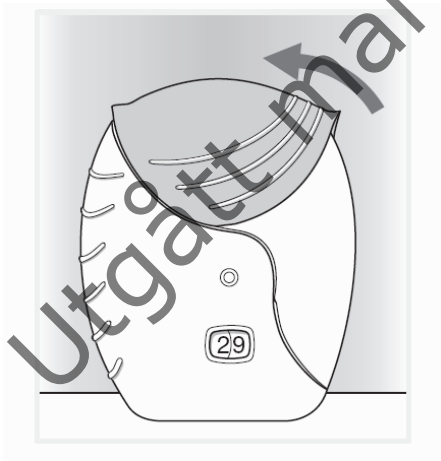
- Inhaler med et langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munnen din.
- Pust ut sakte og forsiktig.

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

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

4) Lukk inhalatoren og skyll munnen din

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



- **Skyll munnen din med vann etter at du har brukt inhalatoren, ikke svelg.**

Dette vil gjøre det mindre sannsynlig at du vil utvikle sårhet i munn eller svelg som bivirkninger.