

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild inhalation ger en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) på 92 mikrogram flutikasonfuroat, 65 mikrogram umeklidiniumbromid, motsvarande 55 mikrogram umeklidinium, och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat). Detta motsvarar en avdelad dos på 100 mikrogram flutikasonfuroat, 74,2 mikrogram umeklidiniumbromid, motsvarande 62,5 mikrogram umeklidinium, och 25 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Hjälpämne 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 en ljusgrå inhalator (Ellipta) med beige skyddslock över munstycket och en dosräknare.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Temybric Ellipta är avsett som underhållsbehandling till vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte uppnår adekvat kontroll med en kombination av inhalationssteroid och långverkande β 2-agonist eller med en kombination av långverkande β 2-agonist och långverkande muskarinantagonist (för effekter på symptomkontroll och prevention av exacerbationer, se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad och maximal dos är en inhalation av Temybric Ellipta 92/55/22 mikrogram en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag.

Om patienten missar en dos ska nästa dos inhaleras vid den vanliga tiden nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Temybric Ellipta ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Temybric Ellipta för en pediatrisk population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringssätt

Temybric Ellipta är endast avsett för inhalation.

Bruksanvisning:

Följande anvisningar för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30 dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14 dagars förbrukning).

a) 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 för att bekräfta. Om dosräknaren inte räknar ner när du hör klickljudet kommer inhalatorn inte att avge någon dos. Ta med inhalatorn till apoteket för råd.

b) Så här inhalerar du 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

Munstycket kan rengöras med en torr pappershandduk/servett innan du stänger locket.

c) 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 ömmande munhåla eller svalg.

För ytterligare instruktioner om hantering av inhalatorn, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Temybric ska inte användas till patienter med astma eftersom det inte har studerats hos denna patientpopulation.

Ej avsett för akut användning

Det finns inga kliniska data som stöder användning av Temybric Ellipta för behandling av akuta episoder av bronkospasm eller för att behandla en akut KOL-exacerbation (dvs. som kortverkande bronkdilaterare).

Förvärrad sjukdom

Ökad användning av kortverkande bronkdilateratorer för att lindra symptom tyder på att sjukdomskontrollen har försämrats. Om KOL-sjukdomen förvärras under behandling med Temybric Ellipta ska en förnyad bedömning av patienten och KOL-behandlingen göras.

Patienten ska inte avbryta behandlingen med Temybric Ellipta utan att övervakas av läkare eftersom symptom kan återkomma efter behandlingsavbrott.

Paradoxal bronkospasm

Administrering av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol kan framkalla paradoxal bronkospasm med väsende andning och andfäddhet omedelbart efter doseringen. Tillståndet kan vara livshotande. Vid paradoxal bronkospasm ska behandlingen med Temybric Ellipta sättas ut omedelbart. Patienten ska undersökas och alternativ behandling sättas in vid behov.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter, t.ex. hjärtarytmier såsom förmaksflimmer och takykardi, kan förekomma efter administrering av muskarinreceptorantagonister och sympatomimetika, däribland umeclidinium respektive vilanterol. Temybric Ellipta ska därför användas med försiktighet till patienter med instabil eller livshotande kardiovaskulär sjukdom.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion som behandlas med Temybric Ellipta 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.

Synrubbing

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Samtidiga sjukdomar

Temybric Ellipta ska användas med försiktighet till patienter med krampsjukdomar eller tyreotoxikos samt till patienter som reagerar ovanligt starkt på beta₂-adrenerga agonister.

Temybric Ellipta ska ges med försiktighet till patienter med lungtuberkulos eller med kroniska eller obehandlade infektioner.

Antikolinerg effekt

Temybric Ellipta ska användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom eller urinretention. Patienten ska informeras om tecknen och symtomen på akut trångvinkelglaukom och ska uppmanas att sluta använda Temybric Ellipta och omedelbart kontakta läkare om något av dessa tecken eller symtom utvecklas.

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 att risken för pneumoni ökar med ökande steroiddos, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalationssteroider 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.

Hypokalemi

Hos vissa patienter kan beta₂-adrenerga agonister orsaka signifikant hypokalemi, som i sin tur kan orsaka kardiovaskulära biverkningar. Sänkningen av serumkalium är vanligen övergående och kräver inte tillskott.

Inga kliniskt relevanta effekter av hypokalemi observerades i kliniska studier med Temybric Ellipta vid den rekommenderade terapeutiska dosen. Försiktighet ska iaktas när Temybric Ellipta används med andra läkemedel som också kan orsaka hypokalemi (se avsnitt 4.5).

Hyperglykemi

Hos vissa patienter kan beta₂-adrenerga agonister orsaka övergående hyperglykemi. I kliniska studier med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol i rekommenderad terapeutisk dos observerades inga kliniskt relevanta effekter på plasmaglukos. Det har förekommit rapporter om förhöjda blodglukosnivåer hos diabetespatienter som har behandlats med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol. Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med diabetes mellitus i anamnesen. När diabetespatienter påbörjar behandling med Temybric Ellipta ska plasmaglukos övervakas noggrannare.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska 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/umeclidinium/vilanterol i kliniska doser betraktas som osannolika på grund av de låga plasmakoncentrationer som uppnås efter inhalation.

Interaktion med betablockerare

Beta₂-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta₂-adrenerga agonister, såsom vilanterol. Om behandling med betablockerare är nödvändig, ska kardioselektiva betablockerare övervägas men försiktighet ska iakttas vid samtidigt användning av både icke-selektiva och selektiva betablockerare.

Interaktion med CYP3A4-hämmare

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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. läkemedel som innehåller ketokonazol, ritonavir, kobicistat) eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för både flutikasonfuroat och vilanterol, vilket kan leda till en ökad potential för biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nytta uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. En studie med upprepad dosering utfördes på friska försökspersoner med kombinationen flutikasonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogram) och ketokonazol (400 milligram, en potent CYP3A4-hämmare). 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₍₀₋₂₄₎ 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 eller blodkalium.

Interaktion med CYP2D6-hämmare/CYP2D6-polymorfism

Umeclidinium är ett substrat för cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetiken för umeclidinium vid steady state undersöktes hos friska frivilliga personer som saknade CYP2D6 (dåliga metaboliserare). Ingen effekt på AUC eller C_{max} för umeclidinium observerades vid en dos som var 8 gånger högre än den terapeutiska dosen. Vid en 16 gånger högre dos ökade AUC för umeclidinium cirka 1,3-faldigt utan att någon effekt på C_{max} för umeclidinium observerades. Baserat på dessa förändringars storleksordning förväntas inga kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner när flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol ges samtidigt med CYP2D6-hämmare eller när det ges till patienter med generell brist på CYP2D6 (dåliga metaboliserare).

Interaktion med P-glykoproteinhämmare

Flutikasonfuroat, umeclidinium och vilanterol är substrat för P-glykoprotein (P-gp). Effekten av den måttliga P-gp-hämmaren verapamil (240 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för umeclidinium och vilanterol vid steady state har undersökts hos friska frivilliga personer. Ingen effekt av verapamil på C_{max} för umeclidinium eller vilanterol observerades. AUC för umeclidinium ökade cirka 1,4-faldigt medan AUC för vilanterol inte påverkades. Baserat på dessa förändringars storleksordning förväntas inga kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner när flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol ges samtidigt med P-gp-hämmare. Inga kliniska farmakologiska studier med en specifik P-gp-hämmare och flutikasonfuroat har utförts.

Andra långverkande muskarinantagonister och långverkande beta₂-adrenerga agonister

Samtidig administrering av Temybric Ellipta med andra långverkande muskarinantagonister eller långverkande beta₂-adrenerga agonister har inte studerats och rekommenderas inte eftersom följden kan bli förstärkta biverkningar (se avsnitt 4.8 och 4.9)

Hypokalemi

Samtidig hypokalemisk behandling med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka den möjliga hypokalemiska effekten av beta₂-adrenerga agonister. Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Administrering av Temybric Ellipta till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överstiger den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om flutikasonfuroat, umeclidinium, vilanterol eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Andra kortikosteroider, muskarinantagonister och beta₂-adrenerga agonister kan emellertid påvisas i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Temybric Ellipta efter att man tagit hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på fertiliteten hos människa. Djurstudier har inte visat någon effekt av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på fertiliteten hos varken hanar eller honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningar som har rapporterats med Temybric Ellipta är nasofaryngit (7 %), huvudvärk (5 %) och övre luftvägsinfektion (2 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen för Temybric Ellipta bygger på tre kliniska fas III-studier samt spontanrapportering.

Den första studien omfattade säkerhetsdata från 911 patienter med KOL som fick flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram en gång dagligen i upp till 24 veckor, varav 210 patienter fick flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogram en gång dagligen i upp till 52 veckor, med ett aktivt jämförelseläkemedel (studie FULFIL; CTT116853).

Den andra studien omfattade säkerhetsdata från 527 patienter med KOL som fick flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol (92/55/22 mikrogram) och 528 patienter med KOL som fick flutikasonfuroat/vilanterol (92/22 mikrogram) + umeclidinium (55 mikrogram) en gång dagligen i upp till 24 veckor (studie 200812).

Den tredje studien omfattade säkerhetsdata från 4 151 patienter med KOL som fick flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol (92/55/22 mikrogram) en gång dagligen i upp till 52 veckor, med två aktiva jämförelseläkemedel (studie IMPACT; CTT116855).

I de fall biverkningsfrekvensen skilde sig åt mellan studierna anges den högre frekvensen i tabellen nedan.

Biverkningarna listas efter MedDRA:s klassificering av organsystem.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni Övre luftvägsinfektion Bronkit Faryngit Rinit Sinuit Influensa Nasofaryngit Candidainfektion i munhåla och svalg Urinvägsinfektion	Vanliga
	Viral luftvägsinfektion	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, urtikaria och utslag	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk	Vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga
Ögon	Dimsyn (se även avsnitt 4.4) Glaukom Ögonsmärta	Mindre vanliga
	Ökat intraokulärt tryck	Sällsynta
	Hjärtat	Supraventrikulär takyarytmi Takykardi Förmaksflimmer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta Orofaryngeal smärta	Vanliga
	Dysfoni	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning	Vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Ryggvärk	Vanliga
	Frakturer	Mindre vanliga

Beskrivning av valda biverkningar

Pneumoni

Hos totalt 1 810 patienter med framskriden KOL (genomsnittlig FEV₁ efter bronkdilaterare 45 % av förväntat värde, standardavvikelse (SD) 13 %), varav 65 % hade haft en måttlig/svår KOL-exacerbation under året före inskrivning i studien (FULFIL; CTT116853), rapporterades en högre incidens av pneumoni fram till vecka 24 i den grupp som fick Temybric Ellipta (20 patienter, 2 %) än i den grupp som fick budesonid/formoterol (7 patienter, <1 %). Pneumoni som krävde sjukhusinläggning drabbade 1 % av patienterna som fick Temybric Ellipta och <1 % av patienterna som fick budesonid/formoterol, fram till vecka 24. Ett dödligt fall av pneumoni rapporterades hos en patient som fick Temybric Ellipta. I den delgrupp med 430 patienter som behandlades i upp till 52 veckor var den rapporterade incidensen av pneumoni 2 % både i den grupp som fick Temybric Ellipta och i den grupp som fick budesonid/formoterol. Incidensen av pneumoni med Temybric Ellipta är jämförbar med den som har observerats hos patienter som fått flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI) 100/25 i kliniska studier av FF/VI vid KOL.

I en 52-veckorsstudie med totalt 10 355 patienter med KOL och en anamnes med måttliga eller svåra exacerbationer under de föregående 12 månaderna (genomsnittlig FEV₁ efter bronkdilaterare vid screening 46 % av förväntat, SD 15 %) (IMPACT; CTT116855), var incidensen av pneumoni 8 % (317 patienter) för Temybric Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patienter) för flutikasonfuroat/vilanterol (n = 4 134) och 5% (97 patienter) för umeklidinium/vilanterol (n = 2 070). Fatal pneumoni inträffade hos 12 av 4 151 patienter (3,5 per 1 000 patientår) som fick Temybric Ellipta, 5 av 4 134 patienter (1,7 per 1 000 patientår) som fick

flutikasonfuroat/vilanterol och 5 av 2 070 (2,9 per 1 000 patientår) patienter som fick umeklidinium/vilanterol.

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

Överdoser framkallar troligen tecken, symtom eller biverkningar associerade med de enskilda komponenternas farmakologiska verkan (t.ex. Cushings syndrom, cushingoida drag, binjureshämning, minskad bentäthet, muntorrhet, ackommodationsrubbnings, takykardi, arytmier, tremor, huvudvärk, hjärklappning, illamående, hyperglykemi och hypokalemi).

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Temybric Ellipta. Vid överdosering ska patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

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

Vidare behandling ska ges enligt klinisk indikation eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inklusive trippelkombinationer med kortikosteroider, ATC-kod: R03AL08.

Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol är en kombination av en inhalerad syntetisk kortikosteroid, en långverkande muskarinreceptorantagonist och en långverkande beta₂-adrenerg agonist (ICS/LAMA/LABA). Efter oral inhalation verkar umeklidinium och vilanterol lokalt i luftvägarna, där de framkallar bronkdilatation genom separata mekanismer, och flutikasonfuroat minskar inflammation.

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat är en kortikosteroid med potent antiinflammatorisk verkan. Den exakta mekanismen bakom flutikasonfuroats effekter vid symtom på 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.

Umeklidinium

Umeklidinium är en långverkande muskarinreceptorantagonist (också en så kallad antikolinergikum). Umeklidinium utövar sin bronkdilaterande verkan genom kompetitiv hämning av acetylkolins bindning till muskarina acetylkolinreceptorer på luftvägarnas glatta muskulatur. Det uppvisar en långsam reversibilitet vid den humana muskarinreceptorn M3 *in vitro* och lång verkningstid *in vivo* när det administreras direkt till lungorna i prekliniska modeller.

Vilanterol

Vilanterol är en selektiv långverkande beta₂-adrenerg receptoragonist (LABA). De farmakologiska effekterna av beta₂-adrenerga agonister, däribland vilanteroltrifenat, kan åtminstone delvis tillskrivas

stimulering av intracellulärt adenylylcyklas, 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.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol på QT-intervallet har inte utvärderats i någon noggrann studie av QT (TQT). TQT-studier för FF/VI och umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) visade inga kliniskt relevanta effekter på QT-intervallet vid kliniska doser av FF, UMEC och VI.

Inga kliniskt relevanta effekter på QTc-intervallet observerades vid granskning av centralt tolkade EKG från 911 patienter med KOL som exponerats för flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol i upp till 24 veckor eller hos den delgrupp med 210 patienter som exponerades i upp till 52 veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) administrerat som en daglig dos till patienter med klinisk diagnos på KOL har utvärderats i två aktivt kontrollerade studier och en singelstudie, avseende non-inferiority. Alla tre studierna var randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier som krävde att patienterna hade symtom och ≥ 10 poäng på COPD Assessment Test (CAT) och hade stått på daglig underhållsbehandling för KOL i minst tre månader före inskrivning i studien.

FULFIL (CTT116853) var en 24-veckorsstudie (N=1 810), med en förlängning på upp till 52 veckor för en undergrupp av patienterna (n=430), där en jämförelse gjordes mellan Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) och budesonid/formoterol 400/12 mikrogram (BUD/FOR) administrerat två gånger dagligen. Vid screeningen var genomsnittlig förväntad procentuell FEV₁ efter bronkdilaterare 45 %, och 65 % av patienterna hade haft en eller flera måttliga eller svåra exacerbationer under det senaste året.

IMPACT (CTT116855) var en 52-veckorsstudie (N=10 355) som jämförde Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (FF/VI) och umeclidinium/vilanterol 55/22 mikrogram (UMEC/VI). Vid screeningen var genomsnittlig förväntad procentuell FEV₁ efter bronkdilaterare 46 % och över 99 % av patienterna hade haft en eller flera måttliga eller svåra exacerbationer under det senaste året.

Vid inkludering i studierna FULFIL och IMPACT var de vanligaste rapporterade KOL-läkemedlen ICS + LABA + LAMA (28 % respektive 34 %), ICS + LABA (29 % respektive 26 %), LAMA + LABA (10 % respektive 8 %) samt LAMA (9 % respektive 7 %). Dessa patienter kunde också ha tagit andra KOL-läkemedel (t.ex. mukolytika eller leukotrienreceptorantagonister).

Studie 200812 var en 24-veckors non-inferioritetsstudie (N=1 055) som jämförde Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogram) med FF/VI (92/22 mikrogram) + UMEC (55 mikrogram) som administrerades samtidigt en gång dagligen som en multiinhalator terapi till patienter med anamnes på måttliga eller svåra exacerbationer under de senaste 12 månaderna.

Lungfunktion

I FULFIL var den bronkdilaterande effekten av Temybric Ellipta märkbar redan första behandlingsdygnet och denna förbättring kvarstod under den 24 veckor långa behandlingsperioden (genomsnittlig förändring från baslinjen av FEV₁ var 90–222 ml dag 1 och 160–339 ml vecka 24). Temybric Ellipta förbättrade signifikant ($p < 0,001$) lungfunktionen (definierat som genomsnittlig förändring från baslinjen av dal-FEV₁ vecka 24) (se tabell 1) och förbättringen kvarstod hos den undergrupp patienter som fortsatt med behandlingen till vecka 52 .

Tabell 1. Resultat avseende lungfunktion i FULFIL

	Temybric Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Behandlingsskillnad (95 % CI)
			Jämförelse med BUD/FOR
Dal-FEV ₁ (l) vecka 24, förändring av LS-medelvärde från baslinjen (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV₁=forcerad utandningsvolym under 1 sekund; l=liter; LS=minsta kvadrat-; SE= standardfel, N=antal i intent-to-treat-populationen; CI= konfidensintervall, ^a Statistiskt signifikant behandlingsskillnad för FF/UMEC/VI jämfört med BUD/FOR observerades även vid andra tidpunkter (vecka 2, 4 och 12).

I IMPACT gav Temybric Ellipta signifikant bättre lungfunktion (p<0,001) vid jämförelse med FF/VI och UMEC/VI under en 52-veckorsperiod (se tabell 2).

Tabell 2 – Resultat avseende lungfunktion i IMPACT

	Temybric (N = 4 151)	FF/VI (N = 4 134)	UMEC/VI (N = 2 070)	Behandlingsskillnad 95 % CI	
				Jämförelse av Temybric och FF/VI	Jämförelse av Temybric och UMEC/VI
Dal-FEV ₁ (l) vecka 52, förändring av LS-medelvärde från baslinjen (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= forcerad utandningsvolym under 1 sekund; l= liter; LS=minsta kvadrat-; SE= standardfel; N= antal i intent-to-treat-populationen; CI= konfidensintervall; ^a Statistiskt signifikanta behandlingsskillnader för FF/UMEC/VI vs. FF/VI och FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI observerades även vid andra tidpunkter (vecka 4, 16, 28 och 40).

I studie 200812 var Temybric Ellipta non-inferior jämfört med FF/VI+UMEC, när dessa administrerades samtidigt i två inhalatorer, vad gällde förbättring av baslinjevärdet för dal-FEV₁ vecka 24. Den förspecifierade gränsen för non-inferiority var 50 ml.

Exacerbationer

I IMPACT, som pågick i 52 veckor, minskade Temybric Ellipta signifikant (p<0,001) den årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer med 15 % (95 % CI: 10; 20) jämfört med FF/VI (frekvens: 0,91 respektive 1,07 tillfällen per patientår) och med 25 % (95 % CI: 19; 30) jämfört med UMEC/VI (frekvens; 0,91 respektive 1,21 tillfällen per patientår). I FULFIL, baserat på data i upp till 24 veckor, minskade Temybric Ellipta signifikant (p=0,002) den årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer med 35 % (95 % CI: 14; 51) jämfört med BUD/FOR.

I IMPACT förlängde Temybric Ellipta signifikant tiden till den första måttliga/svåra exacerbationen och minskade signifikant (p<0,001) risken för en måttlig/svår exacerbation, mätt som tid till första exacerbation, jämfört med både FF/VI (14,8 %; 95 % CI: 9,3; 19,9) och UMEC/VI (16,0 %; 95 % CI: 9,4; 22,1). I FULFIL minskade Temybric Ellipta signifikant risken för en måttlig/svår exacerbation jämfört med BUD/FOR under 24 veckor (33 %; 95 % CI: 12; 48; p=0,004).

I IMPACT, reducerade behandling med Temybric Ellipta den årliga frekvensen svåra exacerbationer (dvs. som krävde sjukhusinläggning eller ledde till döden) med 13 % jämfört med FF/VI (95 % CI: -1; 24; p=0,064). Behandling med Temybric Ellipta minskade signifikant den årliga frekvensen svåra exacerbationer med 34 % jämfört med UMEC/VI (95 % CI: 22; 44; p<0,001).

Hälsorelaterad livskvalitet

Temybric Ellipta förbättrade signifikant ($p < 0,001$) den hälsorelaterade livskvaliteten (mätt som totalpoäng på St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) i både FULFIL (vecka 24) vid jämförelse med BUD/FOR (-2,2 enheter; 95 % CI: -3,5; -1,0) och i IMPACT (vecka 52) vid jämförelse med FF/VI (-1,8 enheter; 95 % CI: -2,4; -1,1) och UMEC/VI (-1,8 enheter; 95 % CI: -2,6; -1,0).

En större procentandel av patienterna som fick Temybric Ellipta svarade med kliniskt meningsfull förbättring av total SGRQ-poäng i FULFIL vecka 24 jämfört med BUD/FOR (50 % respektive 41 %), oddskvot (OR) för respons respektive icke-respons (1,41; 95 % CI: 1,16; 1,70) och i IMPACT vecka 52 jämfört med FF/VI och UMEC/VI (42 %, 34 % respektive 34 %), OR jämfört med FF/VI (1,41; 95 % CI: 1,29; 1,55) och OR jämfört med UMEC/VI (1,41; 95 % CI: 1,26; 1,57). Samtliga behandlingsjämförelser var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$).

I FULFIL var andelen patienter med respons enligt CAT (definierat som minst 2 enheter lägre än baslinjevärdet) vecka 24, signifikant högre ($p < 0,001$) för patienter som behandlades med Temybric Ellipta än med BUD/FOR (53 % resp. 45 %; OR 1,44; 95 % CI: 1,19; 1,75). I IMPACT var andelen patienter som med respons enligt CAT vecka 52 signifikant högre ($p < 0,001$) för patienter som behandlades med Temybric Ellipta (42 %) än med FF/VI (37 %; OR 1,24; 95 % CI: 1,14; 1,36) och UMEC/VI (36 %; OR 1,28; 95 % CI: 1,15; 1,43).

Symtomlindring

Andfäddhet mättes med Transition Dyspnoea Index (TDI) focal score vecka 24 i FULFIL och vecka 52 i IMPACT (en undergrupp av patienter, $n = 5058$). I FULFIL var andelen som svarade på behandlingen enligt TDI (definierat som minst 1 enhet) signifikant högre ($p < 0,001$) för Temybric Ellipta än för BUD/FOR (61 % resp. 51 %; OR 1,61; 95 % CI: 1,33; 1,95). Även i IMPACT var andelen som svarade på behandling signifikant högre ($p < 0,001$) för Temybric Ellipta (36 %) än för FF/VI (29 %; OR 1,36; 95 % CI: 1,19; 1,55) och UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95 % CI: 1,13; 1,57).

I FULFIL förbättrade Temybric Ellipta dagliga symtom på KOL bedömt med hjälp av totalpoäng på E-RS: COPD, jämfört med BUD/FOR (≥ 2 enheters minskning från baslinjen). Andelen som svarade på behandling under vecka 21–24 var signifikant högre ($p < 0,001$) för patienter som behandlades med Temybric Ellipta än med BUD/FOR (47 % respektive 37 %; OR 1,59; 95 % CI: 1,30; 1,94).

Användning av kortverkande läkemedel ("rescue")

I FULFIL minskade Temybric Ellipta signifikant ($p < 0,001$) användningen av kortverkande läkemedel mellan vecka 1 och 24 jämfört med BUD/FOR (behandlingskillnad: -0,2 tillfällen per dag; 95 % CI: -0,3; -0,1).

I IMPACT minskade Temybric Ellipta signifikant ($p < 0,001$) användningen av kortverkande läkemedel (antal tillfällen per dag) under varje 4-veckorsperiod jämfört med FF/VI och UMEC/VI. Under vecka 49–52 var behandlingskillnaden -0,28 (95 % CI: -0,37; -0,19) jämfört med FF/VI och -0,30 (95 % CI: -0,41; -0,19) jämfört med UMEC/VI.

Nattliga uppvaknanden

I IMPACT minskade Temybric Ellipta signifikant det genomsnittliga antalet uppvaknanden natttid på grund av KOL jämfört med FF/VI (-0,05; 95 % CI: -0,08; -0,01; $p = 0,005$) och med UMEC/VI (-0,10; 95 % CI: -0,14; -0,05; $p < 0,001$) vecka 49 till 52. Signifikanta minskningar observerades under alla andra tidsperioder för UMEC/VI ($p < 0,001$) och för alla tidsperioder utom två för FF/VI ($p \leq 0,021$).

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När friska försökspersoner inhalerade flutikasonfuroat, umeklidinium och vilanterol i kombination i en inhalator motsvarade farmakokinetiken för varje enskild komponent den som sågs när de aktiva substanserna administrerades som antingen flutikasonfuroat/vilanterol i kombination eller som umeklidinium/vilanterol i kombination eller som umeklidinium som monoterapi.

Populationsfarmakokinetiska analyser för FF/UMEC/VI utfördes i ett kombinerat PK-dataset från tre fas III-studier på 821 KOL-patienter. Systemiska läkemedelsnivåer (C_{max} och AUC vid steady state) av FF, UMEC och VI efter inhalation av FF/UMEC/VI i en inhalator (trippelkombination) låg inom det område som observerades efter inhalation av FF/VI + UMEC i två inhalatorer, dubbelkombinationer (FF/VI och UMEC/VI) liksom efter inhalation med användning av separata inhalatorer för varje läkemedel (FF, UMEC och VI). Analys av co variansen visade synbart högre FF clearance (42%) vid jämförelse av FF/VI med FF/UMEC/VI; Detta betraktas dock inte som kliniskt relevant

Absorption

Flutikasonfuroat

Efter inhalation av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol hos friska försökspersoner inträffade C_{max} för flutikasonfuroat efter 15 minuter. Absolut biotillgänglighet för flutikasonfuroat efter administrering av flutikasonfuroat/vilanterol genom inhalation var i genomsnitt 15,2 %, främst till följd av absorption av den inhalerade delen av den dos som avgivits till lungorna, med försumbart bidrag från oral absorption. Efter upprepad inhalation av flutikasonfuroat/vilanterol uppnåddes steady state inom 6 dagar med upp till 1,6-faldig ackumulering.

Umeklidinium

Efter inhalation av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol hos friska försökspersoner inträffade C_{max} för umeklidinium efter 5 minuter. Absolut biotillgänglighet för inhalerat umeklidinium var i genomsnitt 13 % av dosen, med försumbart bidrag från oral absorption. Efter upprepad inhalation av umeklidinium uppnåddes steady state inom 7 till 10 dagar med 1,5-2-faldig ackumulering.

Vilanterol

Efter inhalation av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol hos friska försökspersoner inträffade C_{max} för vilanterol efter 7 minuter. Absolut biotillgänglighet för inhalerat vilanterol var i genomsnitt 27 %, med försumbart bidrag från oral absorption. Efter upprepad inhalation av umeklidinium/vilanterol uppnåddes steady state inom 6 dagar med upp till 1,5-faldig ackumulering.

Distribution

Flutikasonfuroat

Efter intravenös dosering av flutikasonfuroat till friska frivilliga försökspersoner var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state 661 liter. Flutikasonfuroat har låg bindning till röda blodkroppar. *In vitro* var proteinbindningsgraden för flutikasonfuroat i human plasma hög, i genomsnitt >99,6 %.

Umeklidinium

Efter intravenös dosering av umeklidinium till friska frivilliga försökspersoner var genomsnittlig distributionsvolym 86 liter. *In vitro* var proteinbindningsgraden i human plasma i genomsnitt 89 %.

Vilanterol

Efter intravenös dosering av vilanterol till friska frivilliga försökspersoner var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state 165 liter. Vilanterol har låg bindning till röda blodkroppar. *In vitro* var proteinbindningsgraden i human plasma i genomsnitt 94 %.

Metabolism

Flutikasonfuroat

In vitro-studier visade att flutikasonfuroat främst metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat för transportproteinet P-gp. Flutikasonfuroat metaboliseras främst genom hydrolys av S-fluormetylkarbotiatgruppen till metaboliter med betydligt reducerad kortikosteroid verkan. Den systemiska exponeringen för metaboliterna är låg.

Umeklidinium

In vitro-studier visade att umeklidinium främst metaboliseras av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) och är substrat för transportproteinet P-gp. Umeklidinium metaboliseras främst via oxidativa vägar (hydroxylering, O-dealkylering) följt av konjugering (glukoronidering etc.), vilket resulterar i en rad metaboliter med antingen minskad farmakologisk aktivitet eller för vilka den farmakologiska aktiviteten inte har fastställts. Den systemiska exponeringen för metaboliterna är låg.

Vilanterol

In vitro-studier visade att vilanterol främst metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat för transportproteinet P-gp. Vilanterol metaboliseras främst genom O-dealkylering till flera olika metaboliter med betydligt reducerad beta₁- och beta₂-agonistisk verkan. Metabola plasmaprofiler efter peroral administrering av vilanterol i en studie på människa med radiomärkta substanser visade på hög första passage-metabolism. Den systemiska exponeringen för metaboliterna är låg.

Eliminering

Flutikasonfuroat

Efter inhalation av flutikasonfuroat/vilanterol var flutikasonfuroats genomsnittliga, synbara halveringstid i eliminationsfasen i plasma 24 timmar. Efter intravenös administrering var den genomsnittliga halveringstiden i eliminationsfasen 15,1 timmar. Plasmaclearance efter intravenös administrering var 65,4 liter/timme. Utsöndring via urinen stod för cirka 2 % av den intravenöst administrerade dosen. Efter peroral administrering eliminerades flutikasonfuroat hos människa främst genom metabolism. Metaboliterna utsöndrades nästan uteslutande via feces, <1 % av den återvunna radioaktiva dosen eliminerades via urinen,

Umeklidinium

Efter inhalation under 10 dagar var den genomsnittliga halveringstiden för umeklidinium 19 timmar. Vid steady state utsöndrades 3-4 % av läkemedlet i oförändrad form i urinen. Plasmaclearance efter intravenös administrering var 151 liter/timme. Efter intravenös administrering utsöndrades cirka 58 % av den administrerade radiomärkta dosen i feces och cirka 22 % av den administrerade radiomärkta dosen utsöndrades i urinen. Utsöndring av läkemedelsrelaterat material i feces efter intravenös dosering tyder på att läkemedlet utsöndras via gallan. Efter peroral administrering utsöndrades 92 % av den administrerade radiomärkta dosen främst i feces. Mindre än 1 % av den peroralt administrerade dosen (1 % av återvunnen radioaktivitet) utsöndrades via urinen, vilket tyder på försumbart upptag efter peroral administrering.

Vilanterol

Efter inhalation under 10 dagar var den genomsnittliga halveringstiden för vilanterol i eliminationsfasen i plasma 11 timmar. Plasmaclearance av vilanterol efter intravenös administrering var 108 liter/timme. Efter peroral administrering av radiomärkt vilanterol utsöndrades 70 % av den radiomärkta dosen i urinen och 30 % i feces. Vilanterol eliminerades primärt genom metabolism följt av utsöndring av metaboliter i urin och feces.

Särskilda populationer

Äldre

Ålderns betydelse för farmakokinetiken för flutikasonfuroat, umeklidinium och vilanterol utvärderades i den populationsfarmakokinetiska analysen. Inga kliniskt relevanta effekter som kräver dosjustering observerades.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol har inte utvärderats hos personer med nedsatt njurfunktion. Studier har emellertid utförts med flutikasonfuroat/vilanterol och umeclidinium/vilanterol och dessa studier gav inte några belägg för en ökad systemisk exponering för flutikasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol. I proteinbindningsstudier *in vitro* på personer med grav njurfunktionsnedsättning och friska frivilliga försökspersoner sågs ingen kliniskt signifikant evidens för en förändrad proteinbindning.

Effekterna av hemodialys har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol har inte utvärderats hos personer med nedsatt leverfunktion. Studier har emellertid utförts med flutikasonfuroat/vilanterol och umeclidinium/vilanterol.

Flutikasonfuroat/vilanterol-komponenten i Temybric Ellipta utvärderades hos patienter med leverfunktionsnedsättning av alla grader (Child-Pugh A, B och C). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion uppvisade tre gånger högre systemisk exponering för flutikasonfuroat (FF 184 mikrogram). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion fick därför halva dosen (FF 92 mikrogram). Vid denna dos sågs inga effekter på den systemiska exponeringen. Därför rekommenderas försiktighet vid måttlig till grav leverfunktionsnedsättning men ingen specifik dosjustering baserad på leverfunktionen rekommenderas. För vilanterol observerades ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen.

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion visade inga tecken på en ökning av den systemiska exponeringen för varken umeclidinium eller vilanterol (C_{max} och AUC). Umeclidinium har inte undersökts hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Andra särskilda populationer

Inverkan av etnisk tillhörighet, kön och vikt på farmakokinetiken för flutikasonfuroat, umeclidinium och vilanterol utvärderades också i den populationsfarmakokinetiska analysen.

Hos 113 östasiatiska försökspersoner (av japanskt och östasiatiskt ursprung) med KOL som fick FF/UMEC/VI i en inhalator (27 % av försökspersonerna) beräknades $AUC_{(ss)}$ för flutikasonfuroat vara i genomsnitt 30 % högre än hos kaukasiska försökspersoner. Den högre systemiska exponeringen låg dock fortfarande under tröskelvärdet för FF-inducerad minskning av kortisol i serum och urin och anses inte vara kliniskt relevant. Inga effekter av etnisk tillhörighet konstaterades på farmakokinetiska parametrar för umeclidinium eller vilanterol hos försökspersoner med KOL.

Inga kliniskt relevanta skillnader på basis av etnisk tillhörighet, kön eller vikt som föranledde dosjustering observerades vid systemisk exponering för flutikasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol. Vad avser andra patientkaraktistika visade en studie av dåliga CYP2D6-metaboliserare inga tecken på någon kliniskt signifikant effekt av genetisk polymorfism hos CYP2D6 på den systemiska exponeringen för umeclidinium.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakologiska och toxikologiska effekter som sågs med flutikasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol i icke-kliniska studier var de som typiskt förknippas med glukokortikoider, muskarinreceptorantagonister eller beta₂-receptoragonister. Administrering av kombinationen flutikasonfuroat, umeclidinium och vilanterol till hund ledde inte till några nya, signifikanta toxiciteter eller någon kraftigare exacerbation av förväntade fynd associerade med enbart flutikasonfuroat, umeclidinium eller vilanterol.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat var inte gentoxiskt i en standardserie av studier och var inte karcinogent vid studier av livslång inhalation hos råtta eller mus vid exponeringar som, baserat på AUC, var 1,4 respektive 2,9 gånger högre än dem som ses hos människa vid en daglig dos på 92 mikrogram flutikasonfuroat.

Umeklidinium

Umeklidinium var inte gentoxiskt i en standardserie av studier och var inte karcinogent vid studier av livslång inhalation hos mus eller råtta vid exponeringar som, baserat på AUC, var ≥ 20 respektive ≥ 17 gånger högre än den kliniska exponeringen hos människa vid en daglig dos på 55 mikrogram umeklidinium.

Vilanterol

Vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) och trifenylättiksyra var inte gentoxiska, vilket tyder på att vilanterol (som trifenatat) inte utgör någon gentoxisk risk för människa. I överensstämmelse med resultaten för andra beta₂-agonister, orsakade vilanteroltrifenatat i studier av livslång inhalation proliferativa effekter på fortplantningsorganen hos råtta och mus av honkön samt på hypofysen hos råtta. Ingen ökad tumörincidens observerades hos råtta eller mus vid exponeringar som, baserat på AUC, var 0,9 respektive 22 gånger högre än den kliniska exponeringen hos människa vid en daglig dos på 22 mikrogram vilanterol.

Reproduktionstoxicitet

Flutikasonfuroat, umeklidinium och vilanterol hade inga negativa effekter på fertiliteten hos råtthonor och råtthonor.

Flutikasonfuroat

Flutikasonfuroat var inte teratogent hos råtta eller kanin, men fördröjde utvecklingen hos råtta och framkallade abort hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Inga effekter på utvecklingen hos råtta observerades vid exponeringar som, baserat på AUC, var 6,6 gånger högre än den kliniska exponeringen hos människa vid den dagliga dosen på 92 mikrogram. Flutikasonfuroat hade inte någon negativ effekt på pre- och postnatal utveckling hos råtta.

Umeklidinium

Umeklidinium hade inga teratogena effekter på råtta eller kanin. I en pre- och postnatal studie resulterade subkutan administrering av umeklidinium till råtta i lägre viktökning hos moderdjuret och lägre födointag samt något minskad vikt hos avkomman före avvänjningen hos moderdjur som fick dosen 180 mikrogram/kg/dag (ungefär 61 gånger den kliniska exponeringen hos människa vid en daglig dos på 55 mikrogram umeklidinium, baserat på AUC).

Vilanterol

Vilanterol hade inga teratogena effekter på råtta. I inhalationsstudier på kanin orsakade vilanteroltrifenatat samma effekter som de som ses med andra beta₂-agonister (gomsplatt, öppna ögonlock, sammanväxning av sternum och krokiga/felställda extremiteter). När det gavs subkutan sågs inga effekter vid en exponering som, baserat på AUC, var 62 gånger högre än den kliniska exponeringen hos människa vid en daglig dos på 22 mikrogram. Vilanterol hade inte någon negativ effekt på 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 efter att tråget öppnats: 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Vid förvaring i kylskåp ska inhalatorn tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användning.

Förvara inhalatorn i det förseglade tråget så att den skyddas från fukt och ta inte upp den förrän omedelbart före den första användningen. Fuktkänsligt.

Skriv in det datum då inhalatorn ska kasseras i avsett utrymme på etiketten och kartongen. Datumet ska skrivas in så snart inhalatorn har tagits upp ur tråget.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ellipta-inhalatorn är ljusgrå med ett beige skyddslock över munstycket samt en dosräknare och är förpackad i ett folietråg tillsammans med ett torkmedel av kiseldioxidgel. Tråget är förslutet med ett avrivbart folielock.

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

Inhalatorn innehåller två aluminiumfolieremisar som avger totalt 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagars förbrukning). Varje blister i ena remsan innehåller flutikasonfuroat och varje blister i den andra remsan innehåller umeklidinium (som bromid) och vilanterol (som trifenat).

Förpackningsstorlekar med 14 eller 30 doser med inhalator.
Flerpack med 90 (3 x 30) doser med inhalator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Efter inhalationen ska patienten skölja munnen med vatten utan att svälja.

Ellipta-inhalatorn innehåller avdelade doser och är klar att användas.

Inhalatorn är förpackad i ett folietråg tillsammans med en påse torkmedel för att minska fuktigheten. Påsen med torkmedel ska kastas och får inte öppnas, förtäras eller inandas. Patienten ska informeras om att inte öppna folietråget förrän patienten är redo att inhalera en dos.

När inhalatorn tas upp ur det förseglade folietråget för första gången är den i "låst" läge. "Kasseringsdatum" skall skrivas på avsett utrymme på inhalatorns etikett och kartong. Datumet ska skrivas in så snart inhalatorn har tagits upp ur tråget. Kasseringsdatum är 6 veckor efter den dag då folietråget öppnades. Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas. Folietråget kan kastas efter öppnandet.

Om skyddslocket på inhalatorn öppnas och stängs utan att läkemedel inhaleras har dosen gått förlorad. Den förlorade dosen förvaras säkert inuti inhalatorn men kan inte längre inhaleras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

I den tryckta bipacksedel för läkemedlet skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta batchen anges.

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 webbplatsen 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.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (SINGELFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos
flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

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

Varje avgiven dos innehåller 92 mikrogram flutikasonfuroat, 55 mikrogram umeclidinium (motsvarande 65 mikrogram umeclidiniumbromid) och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

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.

Kasseras senast:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °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 Trading Services Limited.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temybric ellipta

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BUNTPACK (MED BLUE BOX-FLERPACK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos
flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

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

Varje avgiven dos innehåller 92 mikrogram flutikasonfuroat, 55 mikrogram umeclidinium (motsvarande
65 mikrogram umeclidiniumbromid) och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

Flerpack: 90 (3 förpackningar med 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 30 °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 Trading Services Limited.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24 Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1378/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Temybric ellipta

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 – GÄLLER ENDAST FLERPACK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos
flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

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

Varje avgiven dos innehåller 92 mikrogram flutikasonfuroat, 55 mikrogram umeclidinium (motsvarande
65 mikrogram umeclidiniumbromid) och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos
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.
Kasseras senast:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °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 Trading Services Limited.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24 Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Temybric ellipta

17. UNIK IDENTIFETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKETT PÅ FÖRPACKNINGSTRÅG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temybric Ellipta 92/55/22 mikrog inhalationspulver
flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
GSK-logga

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppnas omedelbart före inhalation.
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

14 doser
30 doser

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INHALATORN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Temybric Ellipta 92/55/22 mikrog inhalationspulver
flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

För inhalation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor
Kasseras senast:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

14 doser
30 doser

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Temybric Ellipta 92 mikrogram/55 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

1. Vad Temybric Ellipta är och vad det används för

Vad Temybric Ellipta är

Temybric Ellipta innehåller tre aktiva substanser: flutikasonfuroat, umeclidiniumbromid och vilanterol. Flutikasonfuroat hör till en läkemedelsgrupp som kallas kortikosteroider, eller bara kortison. Umeclidiniumbromid och vilanterol hör till en läkemedelsgrupp som kallas bronkdilatorer.

Vad Temybric Ellipta används för

Temybric Ellipta används för att behandla kroniskt obstruktiv lungsjukdom (**KOL**) hos vuxna. KOL är en kronisk sjukdom som kännetecknas av andningssvårigheter som långsamt försämras.

Vid KOL drar musklerna runt luftvägarna ihop sig, vilket gör det svårt att andas. Detta läkemedel vidgar dessa muskler, minskar svullnaden och irritationen i de små luftvägarna och gör så att luft lättare kan passera in i och ut ur lungorna. När läkemedlet används regelbundet kan det bidra till att underlätta din andning och minska effekterna av KOL på ditt dagliga liv.

Temybric Ellipta ska användas varje dag och inte bara när du har andningsproblem eller andra symtom på KOL. 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 (t.ex. salbutamol). Kontakta din läkare om du inte har någon snabbverkande inhalator.

2. Vad du behöver veta innan du använder Temybric Ellipta

Använd inte Temybric Ellipta

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Temybric Ellipta

- om du har **astma** (använd inte Temybric Ellipta för att behandla astma)
- om du har **hjärtproblem** eller **högt blodtryck**
- om du har **problem med levern**
- om du har **lungtuberkulos (TB)** eller **några andra långvariga eller obehandlade infektioner**
- om du har en ögonsjukdom som kallas **trångvinkelglaukom**
- om du har **förstorad prostata, svårt att kissa** eller ett **hinder i urinblåsan**
- om du har **epilepsi**
- om du har problem med **sköldkörteln**
- om du har **låg kaliumnivå** i blodet
- om du har **diabetes**
- om du upplever **dimsyn** eller **andra synrubbingar**.

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

Akuta andningssvårigheter

Om du känner dig trång i bröstet, får hosta, väsande andning eller blir andfådd omedelbart efter att du har använt Temybric Ellipta-inhalatorn:

Sluta använda detta läkemedel och sök vård omedelbart. Detta kan vara ett allvarligt tillstånd som kallas paradoxal bronkospasm.

Ögonproblem under behandling med Temybric Ellipta

Om du får smärta eller obehag i ögonen, tillfälligt suddig syn, ser ljusringar eller färgade prickar eller om du får röda ögon under behandling med Temybric Ellipta:

Sluta använda detta läkemedel och sök vård omedelbart. Detta kan vara symtom på akut trångvinkelglaukom.

Infektion i lungorna

Eftersom du använder detta läkemedel för KOL, kan risken för att få en infektion i lungorna, dvs. lunginflammation, vara förhöjd. Se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar" 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

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Temybric Ellipta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala med läkare eller apotekspersonal om du inte vet vad dina läkemedel innehåller.

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

- betablockerare (som propranolol) för att behandla högt blodtryck och andra hjärtproblem
- ketokonazol och itraconazol, för att behandla svampinfektioner
- klaritromycin och telitromycin för att behandla bakterieinfektioner

- ritonavir och kobicistat för att behandla hiv infektion
- läkemedel som sänker nivån av kalium i blodet, t.ex. vissa diuretika (vätskedrivande tabletter) eller vissa läkemedel som används för att behandla kroniskt obstruktiv lungsjukdom och astma (till exempel metylxantin eller steroider)
- andra långverkande läkemedel som liknar detta läkemedel och som används för att behandla andningsproblem, t.ex. tiotropium och indakaterol. Använd inte Temybric Ellipta om du redan använder sådana läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av dessa läkemedel. Din läkare kan vilja göra noggranna kontroller om du tar något av dessa läkemedel eftersom de kan öka biverkningarna av Temybric 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 använder detta läkemedel. Använd inte detta läkemedel om du är gravid om inte din läkare har sagt att du kan göra det.

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel kan passera över i bröstmjolk. Om du ammar måste du rådfråga din läkare innan du använder Temybric Ellipta. Använd inte detta läkemedel om du ammar såvida inte din läkare har sagt att du kan göra det.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Temybric Ellipta innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Temybric Ellipta

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

Rekommenderad dos är en inhalation en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Du behöver bara inhalera en gång om dagen eftersom effekten av detta läkemedel varar i 24 timmar.

Använd inte mer läkemedel än läkaren säger att du ska använda.

Använd Temybric Ellipta regelbundet

Det är mycket viktigt att du använder Temybric Ellipta varje dag enligt läkarens anvisningar. Det hjälper dig att vara symtomfri under hela dagen och natten.

Temybric Ellipta ska **inte** användas för att lindra ett **akut anfall av andfäddhet eller väsande/pipande andning**. Om du får ett sådant anfall måste du använda en snabbverkande inhalator (t.ex. salbutamol).

Så här använder du inhalatorn

Fullständig information finns i "Anvisningar steg-för-steg" i den här bipacksedeln.

Temybric Ellipta är avsett för inhalation.

När träget öppnats är Temybric Ellipta redo att användas.

Om dina symtom inte blir bättre

Om dina KOL-symtom (andfäddhet, väsande/pipande andning, hosta) inte förbättras 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 Temybric Ellipta

Om du använder för stor mängd av detta läkemedel ska du **omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd**. Du kan behöva läkarvård. Visa om möjligt inhalatorn, förpackningen eller denna bipacksedel. Det kan hända att ditt hjärta slår snabbare än normalt, att du känner dig darrig, får synrubbingar, blir torr i munnen eller får huvudvärk.

Om du har glömt att använda Temybric Ellipta

Inhalera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Inhalera bara nästa dos vid den vanliga tiden. Om du får väsande/pipande andning eller blir andfädd ska du använda din snabbverkande inhalator (t.ex. salbutamol) och sedan söka läkare.

Om du slutar att använda Temybric Ellipta

Använd detta läkemedel så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte att använda det om inte läkaren säger åt dig att göra det, inte ens om du känner dig bättre. Dina symtom kan förvärras.

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 på Temybric Ellipta är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer). Om du får något av följande symtom efter att du har tagit Temybric Ellipta ska du **sluta använda det och kontakta läkare** omedelbart:

- hudutslag eller rodnad, nässelutslag (*urtikaria*)
- svullnad, ibland i ansiktet eller munnen (*angioödem*)
- väsande andning, hosta eller andningssvårigheter
- plötslig svaghetskänsla eller yrsel (kan leda till kollaps eller medvetslöshet)

Akuta andningssvårigheter

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

Lunginflammation hos KOL-patienter (vanlig biverkning)

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

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

Vanliga biverkningar

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

- ommande, upphöjda fläckar i munhåla eller svalg orsakade av svampinfektion (candidainfektion). Genom att skölja munnen med vatten omedelbart efter att du har tagit Temybric Ellipta kan du förhindra denna biverkan.
- infektion i näsan, bihålorna eller svalget
- övre luftvägsinfektion
- kliande, rinnande eller täppt näsa
- smärtor längre bak i munnen och i svalget
- bihåleinflammation
- inflammation i lungorna (*bronkit*)
- influensa
- vanlig förkylning

- huvudvärk
- hosta
- smärtsam och frekvent urinering (kan vara tecken på urinvägsinfektion)
- ledsmärta
- ryggvärk
- förstoppning.

Mindre vanliga biverkningar

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

- oregelbundna hjärtslag
- snabbare hjärtslag
- heshet
- försvagat skelett, vilket kan leda till frakturer
- muntorrhet
- smakrubbning
- dimsyn
- ökat tryck i ögat
- ögonsmärta.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000** personer:

- allergiska reaktioner (se avsnitt 4 ovan)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella 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 Temybric Ellipta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, tråget och inhalatorn efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C

Förvara inhalatorn i den förseglade förpackningen för att skydda den mot fukt och ta inte ur den förrän strax före första användandet. Fuktkänsligt. När folieförpackningen har öppnats kan inhalatorn användas i upp till 6 veckor från dagen då folieförpackningen har öppnats. Anteckna datumet då inhalatorn ska kastas på anvisad plats på etiketten. Datumet ska antecknas så fort inhalatorn har tagits ut ur förpackningen.

Om läkemedlet förvaras i kylskåp ska inhalatorn tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användningen.

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, umeklidiniumbromid och vilanterol.

Varje enskild inhalation ger en avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) på 92 mikrogram flutikasonfuroat, 65 mikrogram umeklidiniumbromid, motsvarande 55 mikrogram umeklidinium, och 22 mikrogram vilanterol (som trifenatat).

Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under ”Temybric Ellipta innehåller laktos”) och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Temybric Ellipta är ett inhalationspulver, avdelad dos.

Ellipta-inhalatorn är av ljusgrå plast och har ett beige skyddslock över munstycket samt en dosräknare. Den är förpackad i ett folietråg med folielock som kan dras av. I förpackningen finns en påse med torkmedel för att minska fuktigheten.

De aktiva substanserna är ett vitt pulver i separata blisterremсор inuti inhalatorn. Varje inhalator innehåller antingen 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagars förbrukning). Flerpack om 90 doser (3 inhalatorer med vardera 30 doser) (90 dagars förbrukning) finns också. Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningsstorlekar i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

GlaxoSmithKline Trading Services 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” ЕООД
Тел.: + 359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

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

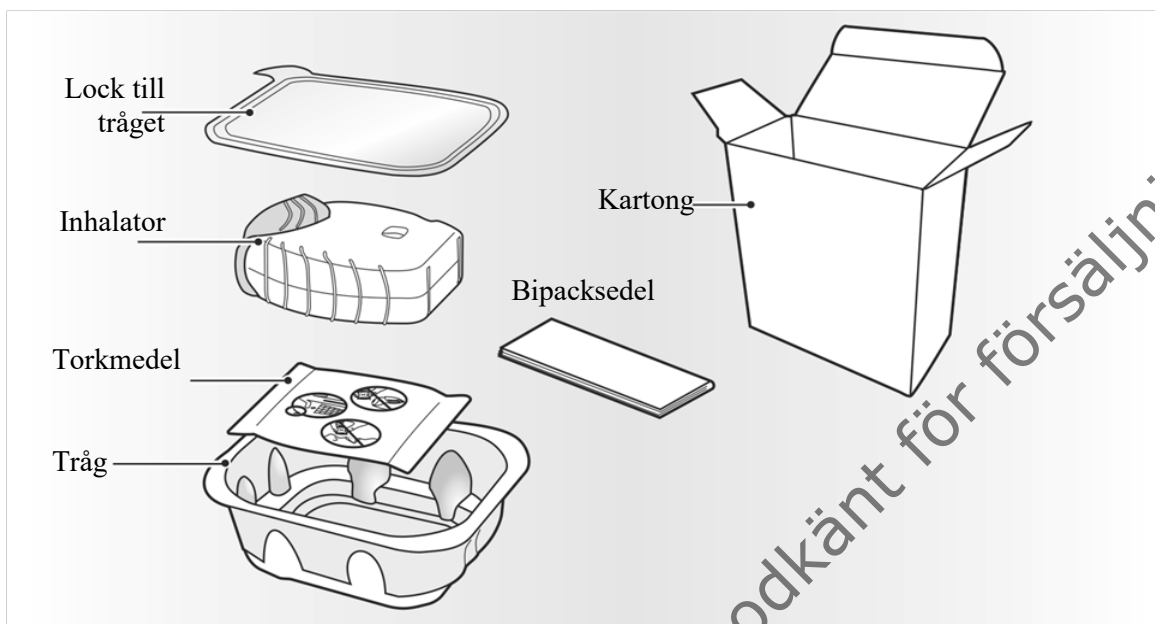
Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Anvisningar steg-för-steg

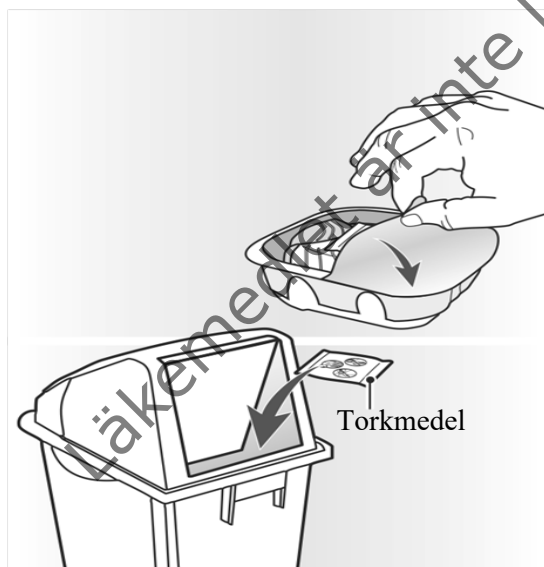
Vad är inhalatorn?

När du använder Temybric Ellipta för första gången behöver du inte kontrollera att inhalatorn fungerar korrekt. Den innehåller uppmätta doser och är klar att användas direkt.

Förpackningen med din Temybric 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 och torkmedlet får inte 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 och på kartongen. "Kasseringsdatum" är 6 veckor från den dag du öppnade folietråget. **Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas.** Folietråget kan kastas efter första öppnandet.

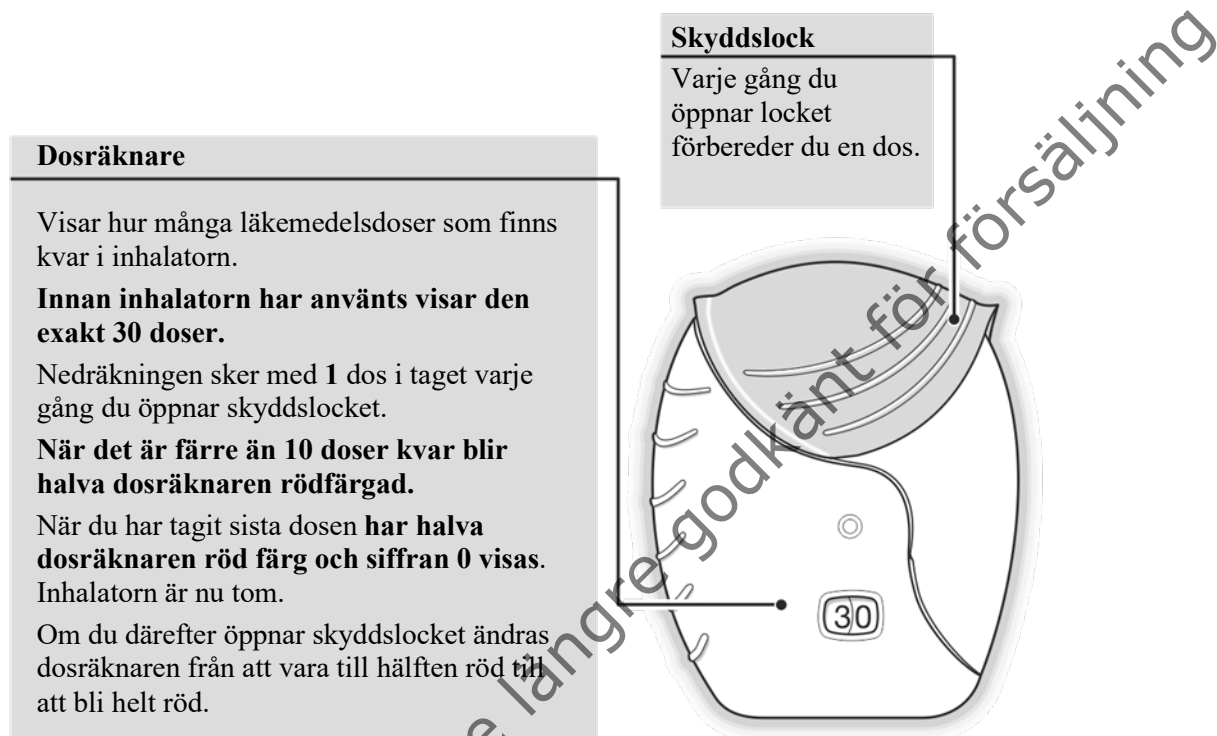
Steg-för-steg-anvisningarna nedan för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30 dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14 dagars förbrukning).

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.

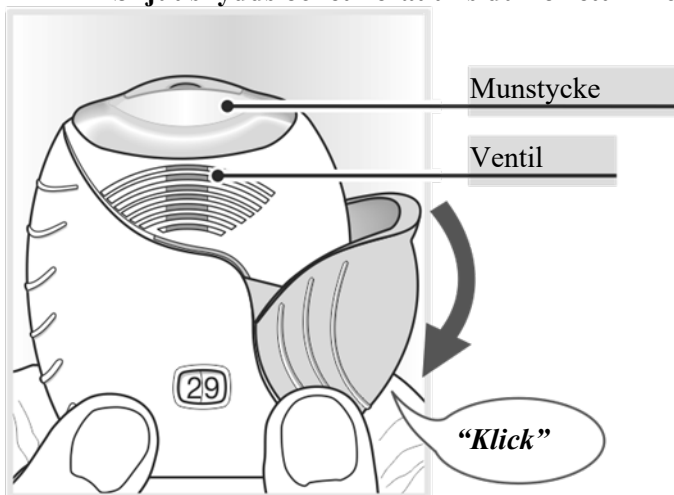


Även för inhalatorn med 14 doser kommer halva dosräknaren vara rödfärgad när det är färre än 10 doser kvar och likaså kommer halva dosräknaren vara rödfärgad och visa 0 när den sista dosen tagits. Dosräknaren kommer att bli helröd om skyddslocket öppnas igen.

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".



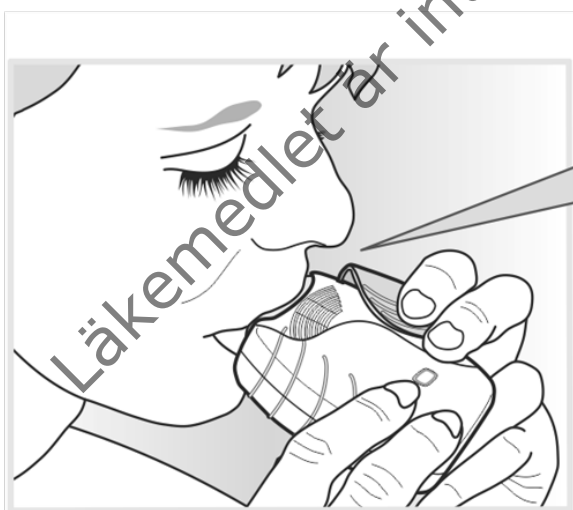
Nu är läkemedlet klart att inhaleras.

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 att få hjälp.
- Skaka aldrig inhalatorn.

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.



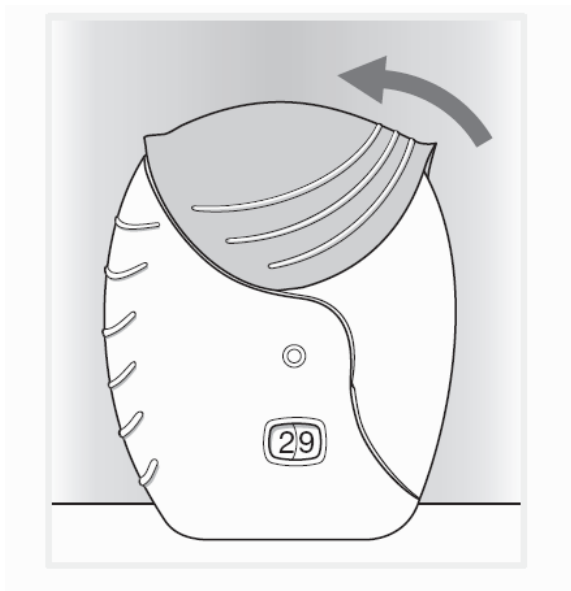
- Ta ett långt, jämnt och djupt andetag. Håll andan så länge som möjligt (åtminstone 3-4 sekunder).
- Ta bort inhalatorn från munnen.
- Andas ut långsamt och försiktigt.

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 kan du rengöra munstycket med 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.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning