

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 92 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

### Hjälpämne 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

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Astma

Revinty Ellipta är avsett för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre, när kombinationsbehandling (långverkande beta<sub>2</sub>-agonist och inhalationssteroid) är lämpligt:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroider och ”vid behovs” medicinering med inhälerade kortverkande beta<sub>2</sub>-agonister.
- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

#### KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom)

Revinty Ellipta är avsett för symptomatisk behandling av vuxna med KOL med ett FEV<sub>1</sub> < 70 % av förväntat normalvärde (efter bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien trots regelbunden behandling med bronkdilaterande läkemedel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### Astma

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

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

#### *Vuxna och ungdomar 12 år och äldre*

En startdos med en inhalation av Revinty Ellipta 92/22 mikrogram en gång dagligen ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en låg till medelhög dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist. Om patienten inte uppnår tillräcklig kontroll med Revinty Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen ökas till 184/22 mikrogram, vilket kan ge förbättrad astmakontroll.

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

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en högre dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

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

Om symtom uppstår mellan doserna ska en inhalerad, kortverkande beta<sub>2</sub>-agonist tas för omedelbar lindring.

#### *Barn under 12 år*

Säkerhet och effekt för Revinty Ellipta för barn under 12 år har inte fastställts för indikationen astma. Revinty Ellipta ska inte ges till barn under 12 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

#### KOL

#### *Vuxna 18 år och äldre*

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

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

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

#### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Revinty Ellipta i den pediatriiska populationen (under 18 år) för indikationen KOL.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

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

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

### Administreringssätt

Revinty Ellipta är endast avsett för oral inhalation.

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

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

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

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

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

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

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

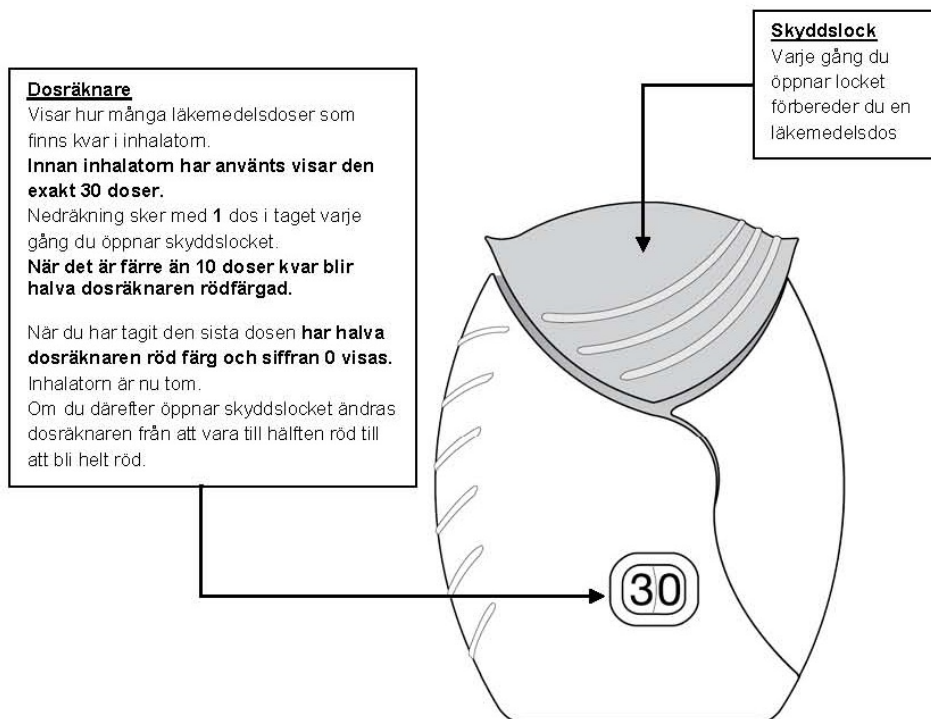
När inhalatorn plockas upp ur förpackningen är den i ”låst” läge. ”Kasseringsdatum” skall skrivas på avsett utrymme på inhalatorns etikett. Kasseringsdatum är 6 veckor efter öppnandet av folieträget. Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas. Folieträget kan kastas efter öppnandet.

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).

### **Bruksanvisning**

#### *1. Läs detta innan du börjar*

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



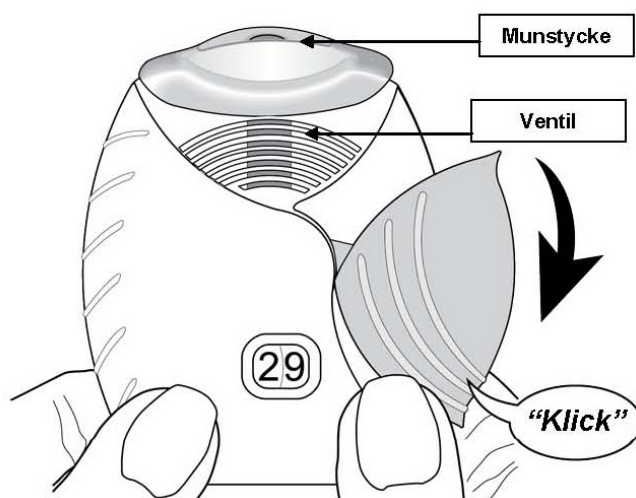
## 2. Förbereda en dos

Öppna skyddslocket när du är redo att inhalera en dos. Inhalatorn får inte skakas.

Skjut skyddslocket nedåt till dess ett ”klick” hörs. Läkemedlet är nu klart att inhaleras.

Dosräknaren räknar ner 1 dos.

Om dosräknaren inte räknar ner när ett ”klick” hörs kommer inhalatorn inte att avge någon dos och den ska tas med till apoteket för rådgivning.



## 3. Inhalera läkemedlet

Inhalatorn ska hållas en bit från munnen. Andas ut så mycket som känns bekvämt men andas inte ut i inhalatorn.

Sätt munstycket mellan läpparna och slut sedan läpparna tätt runt munstycket. Täpp inte till luftventilerna med fingrarna när du använder inhalatorn.

- 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 smakar eller känner av läkemedlet, inte ens om du använder inhalatorn på rätt sätt.

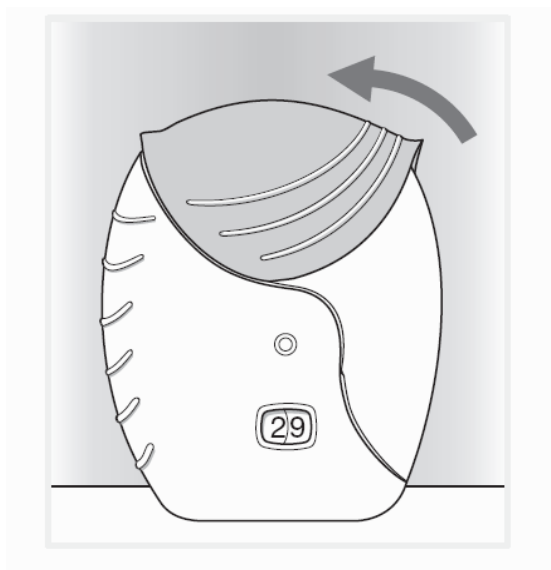
Inhalatorns munstycke kan rengöras med en torr pappershandduk/servett innan du stänger locket.

#### 4. Stäng inhalatorn och skölj munnen

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

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

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



### 4.3 Kontraindikationer

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Förvärrad sjukdom

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

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

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

##### Paradoxal bronkospasm

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

##### Kardiovaskulära effekter

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

##### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

##### Systemiska kortikosteroideffekter

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

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

##### Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal kortikosteroidanvändning. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbingar ska patienten övervägas för remittering till en oftalmolog för utvärdering av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central

serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

### Hyperglykemi

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

### Pneumoni hos patienter med KOL

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

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

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

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

### Pneumoni hos patienter med astma

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

### Hjälpämnen

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

### Interaktion med betablockerare

Beta<sub>2</sub>-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister. Samtidig användning av både icke-selektiva och selektiva beta<sub>2</sub>-adrenerga blockerare ska undvikas, om sådan användning inte är absolut nödvändig.

### Interaktion med CYP3A4-hämmare

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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. läkemedel innehållandes ketokonazol, ritonavir, kobicistat) eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för både flutikasonfuroat och vilanterol. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. En interaktionsstudie med CYP3A4 vid upprepad dosering



utfördes på friska försökspersoner med flutikasonfuroat/vilanterol-kombinationen (184/22 mikrogram) och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg). Samtidig administrering ökade genomsnittlig  $AUC_{(0-24)}$  och  $C_{max}$  för flutikasonfuroat med 36 % respektive 33 %. Ökningen av flutikasonfuroatexponeringen var förknippad med en minskning av 0-24 timmars viktat genomsnittligt serumkortisol med 27 %. Samtidig administrering ökade genomsnittlig  $AUC_{(0-1)}$  och  $C_{max}$  för vilanterol med 65 % respektive 22 %. Ökningen av vilanterolexponeringen hade inget samband med någon ökning av beta<sub>2</sub>-agonistrelaterade systemiska effekter på hjärtfrekvens, serumkalium eller QTcF-intervall.

#### Interaktion med P-glykoproteinhämmare

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

#### Sympatomimetiska läkemedel

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (enbart eller i kombinationsbehandling) kan förstärka biverkningarna av flutikasonfuroat/vilanterol. Revinty Ellipta ska inte ges samtidigt med andra långverkande beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister eller läkemedel som innehåller långverkande beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

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

#### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om huruvida flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Andra kortikosteroider och beta<sub>2</sub>-agonister kan emellertid detekteras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

### Tabell över biverkningar

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

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

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

\*, \*\* Se nedan ”Beskrivning av ett urval biverkningar”

## Beskrivning av ett urval biverkningar

### \*Pneumoni (se avsnitt 4.4)

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

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

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

### \*\*Frakturer

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

I studien SUMMIT var incidensen av samtliga frakturhändelser med FF/VI, FF, VI respektive placebo 2 % i vardera armen; frakturer som normalt förknippas med användning av ICS understeg 1 % i vardera armen. Exponeringsjusterade frekvenser (per 1 000 behandlingsår) för samtliga frakturhändelser var 13,6, 12,8, 13,2, 11,5; frakturer som normalt förknippas med användning av ICS var 3,4, 3,9, 2,4, 2,1. I en sammanslagen analys av 11 studier av astma (7 034 patienter) var frakturincidensen <1 % och oftast associerad med trauma.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

### Symtom och tecken

En överdos av flutikasonfuroat/vilanterol kan framkalla tecken och symtom på grund av de enskilda komponenternas verkan, inklusive sådana som ses vid överdosering av beta<sub>2</sub>-agonister, och överensstämmer med kända klasseffekter av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

## Behandling

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat och vilanterol representerar två olika läkemedelsklasser (en syntetisk kortikosteroid och en selektiv, långverkande beta<sub>2</sub>-receptoragonist).

#### Farmakodynamisk effekt

##### Flutikasonfuroat

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

##### Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat är en selektiv, långverkande beta<sub>2</sub>-adrenerg agonist (LABA).

De farmakologiska effekterna av aktiva substanser som är beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister, däribland vilanteroltrifenatat, kan åtminstone delvis tillskrivas stimulering av intracellulärt adenylatcyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt-3',5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP). Ökade nivåer av cykliskt AMP har en avslappnande verkan på bronkernas glatta muskulatur och hämmar frisättningen av mediatorer av omedelbara överkänslighetsreaktioner från cellerna, i synnerhet från mastceller.

Molekylära interaktioner inträffar mellan kortikosteroider och LABA, varvid steroider aktiverar beta<sub>2</sub>-receptorgenen och därmed ökar receptorernas antal och känslighet medan LABA potentierar glukokortikoidreceptorn för steroidberoende aktivering och ökar translokationen i cellkärnan. Dessa synergistiska interaktioner ökar den antiinflammatoriska aktiviteten, vilket har demonstrerats *in vitro* och *in vivo* hos en rad inflammationsceller som är av betydelse för patofysiologin vid såväl astma som KOL. I mononukleära celler i perifert blod från patienter med KOL sågs en större antiinflammatorisk effekt i närvaro av kombinationen flutikasonfuroat/vilanterol jämfört med enbart flutikasonfuroat vid koncentrationer som uppnås med kliniska doser. Den förstärkta antiinflammatoriska effekten av LABA-komponenten liknade den som erhålls med andra ICS/LABA-kombinationer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

## Astma

I tre randomiserade, dubbelblinda fas III-studier (HZA106827, HZA106829 och HZA106837) med olika varaktighet bedömdes säkerhet och effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos vuxna och ungdomar med persisterande astma. Samtliga försökspersoner använde en inhalationssteroid med eller utan LABA under minst 12 veckor före besök 1. I studie HZA106837 hade samtliga patienter haft minst en exacerbation som krävde behandling med orala kortikosteroider under det år som föregick besök 1. Studien HZA106827 pågick i 12 veckor och undersökte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=201] och FF 92 mikrogram [n=205] jämfört med placebo [n=203], samtliga administrerade en gång dagligen. Studien HZA106829 pågick i 24 veckor och undersökte effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=197] och FF 184 mikrogram [n=194], båda administrerade en gång dagligen, jämfört med FP 500 mikrogram två gånger dagligen [n=195].

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

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

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

*\*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol*

I studie HZA106837 varierade behandlingsdurationen (från som minst 24 veckor till som mest 76 veckor, majoriteten av patienterna behandlades i minst 52 veckor). I HZA106837 randomiserades patienterna till att antingen få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1 009] eller FF 92 mikrogram [n=1 010], båda administrerade en gång dagligen. I HZA106837 var det primära effektmåttet tid till första allvarliga astmaexacerbationen. En allvarlig astmaexacerbation definierades som en försämring av astman som krävde användning av systemiska kortikosteroider under minst 3 dagar eller sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemisk kortikosteroidbehandling. Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV<sub>1</sub> utvärderades också som sekundärt effektmått.

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

#### *Jämförande studier med salmeterol/flutikasonpropionatkombinationer*

I en 24-veckorsstudie (HZA113091) på vuxna och ungdomar med okontrollerad persisterande astma, visade både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gång dagligen på kvällen och salmeterol/FP 50/250 mikrogram givet två gånger dagligen förbättrad lungfunktion jämfört med vid baslinjen. Justerad genomsnittlig ökning från baslinjen av viktad genomsnittlig FEV<sub>1</sub> under 0-24 timmar på 341 ml (för flutikasonfuroat/vilanterol) och 377 ml (för salmeterol/FP) visade på en total förbättring av lungfunktionen under 24 timmar för båda behandlingarna. Den justerade genomsnittliga behandlingsdifferensen på 37 ml mellan de båda grupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,162). Vad gäller dalvärde för FEV<sub>1</sub> uppnådde försökspersonerna i flutikasonfuroat/vilanterol-gruppen en förändring från baslinjen enligt minsta kvadratmedelvärdesmetoden på 281 ml och försökspersonerna i salmeterol/FP-gruppen en förändring på 300 ml (differensen i justerat medelvärde på 19 ml (95 % KI: -0,073;0,034) var inte statistiskt signifikant (p=0,485).

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

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

#### *Flutikasonfuroat som monoterapi*

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor (FFFA112059) undersöktes säkerhet och effekt av FF 92 mikrogram en gång dagligen [n=114] och FP 250 mikrogram två gånger dagligen [n=114] och jämfördes med placebo [n=115] hos vuxna och ungdomar med persisterande astma. Samtliga försökspersoner måste ha stått på en fast dos av inhalationssteroid under minst 4 veckor före besök 1 (screeningbesök) och användning av LABA tilläts inte under 4 veckor närmast före besök 1. Primärt effektmått var förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV<sub>1</sub> vid klinikbesök (före bronkdilaterare och före läkemedelsdosering) jämfört med vid slutet av behandlingsperioden. Sekundärt effektmått med statistisk styrka var förändringen från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Vid 24 veckor hade FF och FP ökat dalvärdet för FEV<sub>1</sub> med 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) respektive 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) jämfört med placebo. Både FF och FP ökade procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling med 14,8 % (95 % KI 6,9; 22,7, p<0,001) respektive 17,9 % (95 % KI 10,0; 25,7, p<0,001) jämfört med placebo.

### *Studie av allergenprovokation*

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

### *Studie av bronkskyddande effekter och effekter på HPA-axeln*

De bronkskyddande effekterna och effekterna på HPA-axeln av FF jämfört med FP eller budesonid (BUD) utvärderades i en doseskalering, placebokontrollerad cross over design med upprepade doser (203162) på 54 vuxna med anamnes på astma, karakteriserad av hyperreaktivitet i luftvägarna och FEV<sub>1</sub> ≥65 % av förväntat värde. Patienterna randomiserades till en eller två behandlingsperioder, bestående av fem 7-dagars doseskaleringsfaser med FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogram/dag), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 mikrogram/dag), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 mikrogram/dag) eller placebo. Efter varje doseskaleringsfas bedömdes den bronkskyddande effekten baserat på hyperreaktivitet i luftvägarna vid provokation med 5'-monofosfat (AMP) (provokativ koncentration som orsakade ≥20 % minskning av FEV<sub>1</sub> [AMP PC20]) och 24-timmars viktat genomsnittligt plasmakortisol.

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

### *Kroniskt obstruktiv lungsjukdom*

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

### *Sex-månadersstudierna*



HZC112206 och HZC112207 var randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade parallellgruppsstudier som pågick i 24 veckor, där man jämförde effekten av kombinationen av vilanterol och FF med substanserna enbart och med placebo. I HZC112206 bedömdes effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram [n=206] och flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=206] i jämförelse med FF (92 mikrogram [n=206]), vilanterol (22 mikrogram [n=205]) och placebo [n=207], alla administrerade en gång dagligen. I HZC112207 bedömdes effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=204] och flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram [n=205] i jämförelse med FF (92 mikrogram [n=204]), 184 mikrogram [n=203]) och vilanterol (22 mikrogram [n=203]) och placebo [n=205], alla administrerade en gång dagligen.

Samtliga patienter måste ha rökt i en omfattning motsvarande 10 paket per år, ha en FEV<sub>1</sub>/FVC-kvot efter salbutamol på högst 0,70, en förväntad FEV<sub>1</sub> på högst 70 % samt dyspnégrad  $\geq 2$  (skala 0-4) enligt mMRC (Modified Medical Research Council) vid screeningen. Vid screeningen var genomsnittlig förväntad FEV<sub>1</sub> före användning av bronkdilaterare 42,6 % respektive 43,6 % och genomsnittlig reversibilitet var 15,9 % respektive 12,0 % i studie HZC112206 och HZC112207. Kombinerat primärt effektmått i båda studierna var viktad genomsnittlig FEV<sub>1</sub> från noll till 4 timmar efter dosering dag 168 och förändring från baslinjen av FEV<sub>1</sub>-dalvärdet före dosering dag 169.

I en sammanslagen analys av båda studierna visade flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram kliniskt betydelsefulla förbättringar av lungfunktionen. Dag 169 hade flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol ökat genomsnittligt dalvärde för FEV<sub>1</sub> med 129 ml (95 % KI: 91, 167 ml, p<0,001) respektive 83 ml (95 % KI: 46, 121 ml, p<0,001) jämfört med placebo. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram ökade dalvärdet för FEV<sub>1</sub> med 46 ml jämfört med vilanterol (95 % KI: 8, 83 ml, p= 0,017). Dag 168 hade flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol ökat justerat genomsnittligt viktat genomsnitts-FEV<sub>1</sub> under 0-4 timmar med 193 ml (95 % KI: 156, 230 ml, p<0,001) respektive 145 ml (95 % KI: 108, 181 ml, p<0,001) jämfört med placebo. Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram ökade justerat genomsnittligt viktat genomsnitts-FEV<sub>1</sub> under 0-4 timmar med 148 ml jämfört med enbart FF (95 % KI: 112, 184 ml, p<0,001).

### *12-månadersstudierna*

Studierna HZC102970 och HZC102871 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgruppsstudier som pågick i 52 veckor, där man jämförde effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram med vilanterol 22 mikrogram, samtliga administrerade en gång dagligen, avseende årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer hos försökspersoner med KOL med rönkingshistorik omfattande minst 10 paketår och förväntad FEV<sub>1</sub>/FVC-kvot efter salbutamol på högst 0,70 och FEV<sub>1</sub> efter salbutamol på högst 70 %, samt dokumenterad anamnes på  $\geq 1$  exacerbation i KOL som hade krävt behandling med antibiotika och/eller orala kortikosteroider eller sjukhusinläggning under de 12 månaderna omedelbart före besök 1. Primärt effektmått var årlig frekvens av måttliga och svåra exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusinläggning. I båda studierna användes en 4-veckors run-in-period då samtliga försökspersoner oblidat fick salmeterol/FP 50/250 mikrogram två gånger dagligen för att standardisera KOL-behandlingen och stabilisera sjukdomen innan de randomiserades till blindat studieläkemedel under 52 veckor. Innan run-in-perioden startade slutade deltagarna med sin tidigare KOL-behandling, med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Samtidig användning av inhalede långverkande bronkdilaterare (beta<sub>2</sub>-agonister och antikolinergika), produkter med kombinationen ipratropium/salbutamol, orala beta<sub>2</sub>-agonister samt teofyllinpreparat var inte tillåtet under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika tilläts för akut behandling av KOL-exacerbationer enligt specifika riktlinjer för användningen. Försökspersonerna använde salbutamol som vid behovsbehandling under hela studien.

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

**Tabell 2: Analys av exacerbationsfrekvens efter 12 månaders behandling**

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

Vid en sammanslagen analys av HZC102970 och HZC102871 vecka 52 sågs en förbättring vid jämförelse av flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram och vilanterol 22 mikrogram avseende justerat genomsnittligt dalvärde för FEV<sub>1</sub> (42 ml 95 % KI:19; 64 ml, p<0,001). Den bronkdilaterande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol under 24 timmar kvarstod från den första dosen och under en ettårig behandlingsperiod utan tecken på försämrade effekt (ingen takyfyaxi).

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

#### Studier > 1 års varaktighet

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

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

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

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

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

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

#### *Jämförande studier med salmeterol/flutikasonpropionatkombinationer*

I en 12 veckor lång studie (HZC113107) på patienter med KOL visade både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gång dagligen på morgonen och salmeterol/FP 50/500 mikrogram givet två gånger dagligen förbättrad lungfunktion jämfört med vid baslinjen. Justerad genomsnittlig ökning från baslinjen av viktad genomsnittlig FEV<sub>1</sub> under 0-24 timmar på 130 ml (för flutikasonfuroat/vilanterol) och 108 ml (FP/salmeterol) visade på en total förbättring av lungfunktionen under 24 timmar för båda behandlingarna. Den justerade genomsnittliga behandlingsdifferensen på 22 ml (95 % KI: -18, 63 ml) mellan behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,282). Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV<sub>1</sub> dag 85 var 111 ml i gruppen som fick flutikasonfuroat/vilanterol och 88 ml i gruppen som fick FP/salmeterol, differensen på 23 ml (95 % KI: -20; 66) mellan behandlingsgrupperna var inte kliniskt betydelsefull eller statistiskt signifikant (p=0,294).

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

#### Pediatrik population

##### Astma

Effekten och säkerheten för flutikasonfuroat (FF)/vilanterol (VI) administrerat en gång dagligen jämfört med FF administrerat en gång dagligen för behandling av astma hos pediatrika patienter 5-11 år undersöktes i en randomiserad, dubbelblind klinisk multicenterprövning på 24 veckor med en uppföljningsperiod på 1 vecka (HZA107116) där 673 patienter med okontrollerad astma som använde inhalationskortikosteroider deltog. Alla deltagarna hade stått på en stabil astmabehandling med inhalator (kortverkande beta-agonist eller kortverkande muskarin-antagonist plus inhalerad kortikosteroid [ICS]) i minst 4 veckor före besök 1. Patienterna var symtomatiska (dvs. hade ej kontrollerad sjukdom) på sin nuvarande astmabehandling. Studiedeltagarna behandlades med flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram (337 patienter) eller flutikasonfuroat 46 mikrogram (336 patienter). Effekten kunde inte bedömas hos två patienter, en i varje arm.

Primära effektmått var genomsnittlig förändring från baslinjen över behandlingsperiodens veckor 1-12 av dalvärdet (dvs. före morgondosen) för maximalt utandningsflöde (PEF), redovisat dagligen av patienterna

med hjälp av en elektronisk dagbok (skillnaden mellan FF/VI-kombination och FF). Förändring från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under vecka 1-12 av behandlingsperioden var sekundärt effektmått med statistisk styrka för populationen 5-11 år. Man såg inga skillnader i effekt mellan FF/VI 46/22 mikrogram och FF 46 mikrogram (tabell 3). Inga nya säkerhetsproblem identifierades under denna studie.

**Tabell 3: Resultat av primära och sekundära effektmått med statistisk styrka i HZA107116**

Vecka 1-12	Flutikasonfuroat/vilanterol* n=336	Flutikasonfuroat* n=335
<b>Primärt effektmått</b>		
Förändring från baslinjen av morgon-PEF (l/min)		
Förändring, minsta kvadratmedelvärde (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Behandlingsdifferens (FF/VI vs FF) (95 % KI), p-värde	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
<b>Sekundärt effektmått med statistisk styrka</b>		
Förändring från baslinjen i procentandelen av 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling		
Förändring, minsta kvadratmedelvärde (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Behandlingsdifferens (FF/VI vs FF) (95 % KI), p-värde	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

\*Patienterna fick FF/VI 46/22 mikrogram OD respektive FF 46 mikrogram OD

OD = en gång dagligen, SE = standardfel, KI = konfidensintervall, n = antal deltagare i analysen (alla ITT: 337 för FF/VI och 336 för FF)

### Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Absolut biotillgänglighet för flutikasonfuroat och vilanterol när det inhaleras som flutikasonfuroat/vilanterol var i genomsnitt 15,2 % respektive 27,3 %. Oral biotillgänglighet för såväl flutikasonfuroat som vilanterol var låg, i genomsnitt 1,26 % respektive <2 %. Mot bakgrund av den låga orala biotillgängligheten orsakas den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat och vilanterol efter inhalation främst av absorption av den inhaleerade delen av dosen som avgetts till lungorna.

### Distribution

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

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

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

## Metabolism

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

Flutikasonfuroat metaboliseras främst genom hydrolys av S-fluormetyl-karbotiatgruppen till metaboliter med betydligt reducerad kortikosteroid verkan. Vilanterol metaboliseras främst genom O-dealkylering till flera olika metaboliter med betydligt reducerad  $\beta_1$ - och  $\beta_2$ -agonistisk verkan.

## Eliminering

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

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

## Pediatrisk population

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

Farmakokinetik, säkerhet och effekt för flutikasonfuroat/vilanterol har studerats hos barn 5-11 år, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas (se avsnitt 4.2). Farmakokinetik, säkerhet och effekt för flutikasonfuroat/vilanterol hos barn under 5 år har inte fastställts.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

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

Man fann inga bevis för att åldern skulle påverka farmakokinetiken för flutikasonfuroat hos försökspersoner med KOL, men man såg en ökning (37 %) av AUC<sub>(0-24)</sub> för vilanterol i det observerade åldersintervallet 41 till 84 år. Hos en äldre person (84 år) med låg kroppsvikt (35 kg) förväntas AUC<sub>(0-24)</sub> för vilanterol vara 35 % högre än populationsestimaten (försökspersoner med KOL, ålder 60 år, kroppsvikt 70 kg), med oförändrat C<sub>max</sub>. Dessa skillnader har sannolikt ingen klinisk relevans.

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

### *Nedsatt njurfunktion*

En klinisk farmakologisk studie av flutikasonfuroat/vilanterol visade att svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) inte resulterade i signifikant högre exponering för flutikasonfuroat eller vilanterol, eller kraftigare kortikosteroida eller  $\beta_2$ -agonistiska systemeffekter, än hos friska försökspersoner.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av hemodialys har inte studerats.

### *Nedsatt leverfunktion*

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

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

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

### *Övriga särskilda patientgrupper*

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

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

### *Kön, vikt och BMI*

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

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

Ingen dosjustering baserat på kön, vikt eller BMI krävs.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Farmakologiska och toxikologiska effekter av flutikasonfuroat och vilanterol i icke-kliniska studier var typiska för glukokortikoider och beta<sub>2</sub>-agonister. Administrering av flutikasonfuroat i kombination med vilanterol ledde inte till några nya, signifikanta toxiciteter.

### Genotoxicitet och karcinogenicitet

### *Flutikasonfuroat*

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

### *Vilanteroltrifenatat*

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

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

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

#### *Flutikasonfuroat*

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

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

#### *Vilanteroltrifenatat*

Vilanteroltrifenatat var inte teratogent hos råtta. I inhalationsstudier på kanin orsakade vilanteroltrifenatat samma effekter som de som ses med andra beta<sub>2</sub>-agonister (gomspalt, öppna ögonlock, sammanväxning av sternum och krokiga/felställda extremiteter). När det gavs subkutant sågs inga effekter vid en exponering som var 84 gånger högre än vid maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år  
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

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

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

Inhalatorn innehåller två blisterremсор av aluminiumfolie som avger totalt 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagars förbrukning).

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/929/001

EU/1/14/929/002

EU/1/14/929/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 02 maj 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 26 juli 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne 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

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Astma

Revinty Ellipta är avsett för regelbunden behandling av astma hos vuxna och ungdomar från 12 år och äldre, när kombinationsbehandling (långverkande beta<sub>2</sub>-agonist och inhalationssteroid) är lämpligt:

- patienter som inte uppnår adekvat symptomkontroll med inhalationssteroider och ”vid behovs” medicinering med inhalerade kortverkande beta<sub>2</sub>-agonister.
- patienter som redan har adekvat symptomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### Astma

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

#### *Vuxna och ungdomar 12 år och äldre*

En startdos av en inhalation Revinty Ellipta 92/22 mikrogram en gång dagligen ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en låg till medelhög dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist. Om patienten inte uppnår tillräcklig kontroll med Revinty Ellipta 92/22 mikrogram kan dosen ökas till 184/22 mikrogram, vilket kan ge förbättrad astmakontroll.

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

Revinty Ellipta 184/22 mikrogram ska övervägas för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som behöver en högre dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist.

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

Om symtom uppstår mellan doserna ska en inhalerad, kortverkande beta<sub>2</sub>-agonist tas för omedelbar lindring.

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

#### *Barn under 12 år*

Säkerhet och effekt för Revinty Ellipta för barn under 12 år har inte fastställts för indikationen astma. Revinty Ellipta ska inte ges till barn under 12 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre patienter*

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

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### Administreringssätt

Revinty Ellipta är endast avsett för oral inhalation.

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

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

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

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

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

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

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

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

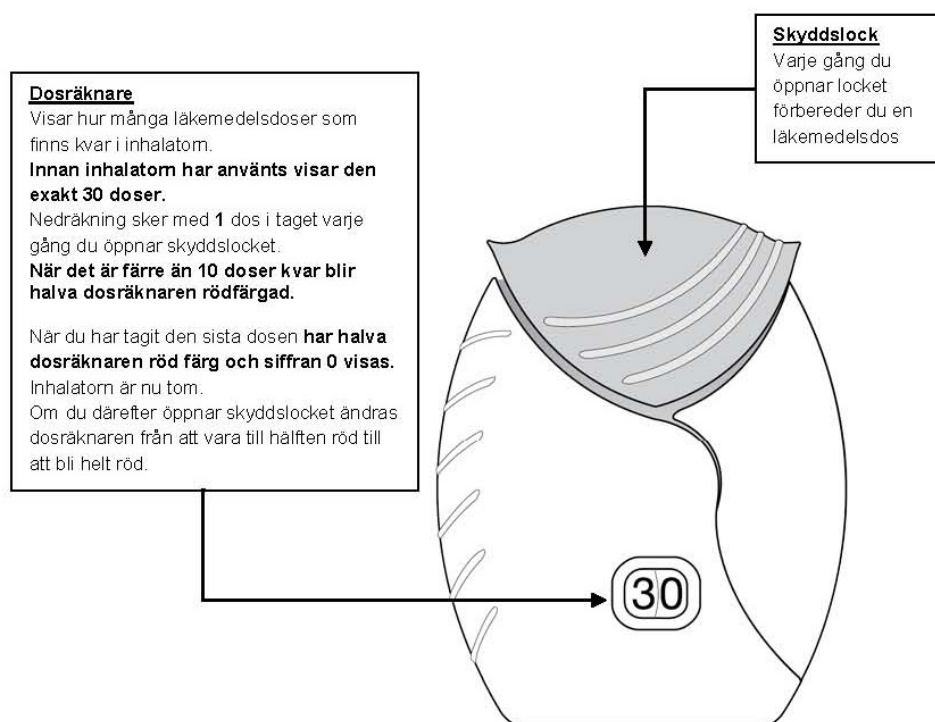
Steg-för-steg-anvisningarna nedan för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30-dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14-dagars förbrukning).

## Bruksanvisning

### 1. Läs detta innan du börjar

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

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

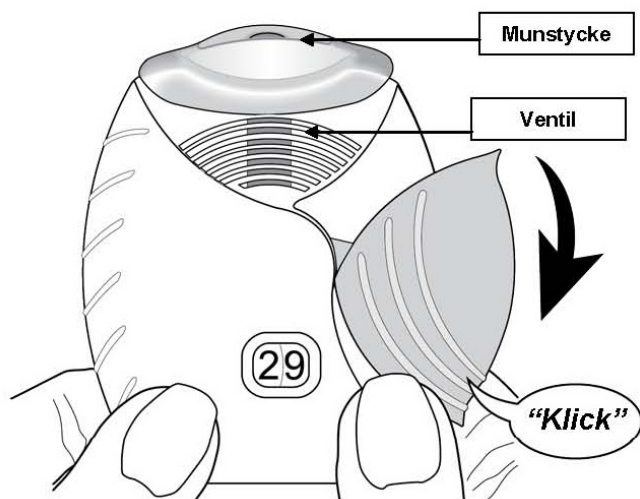


### 2. Förbereda en dos

Öppna skyddslocket när du är redo att inhalera en dos. Inhalatorn får inte skakas.

Skjut skyddslocket nedåt tills dess ett "klick" hörs. Läkemedlet är nu klart att inhaleras.

Dosräknaren räknar ner 1 dos. Om dosräknaren inte räknar ner när ett ”klick” hörs kommer inhalatorn inte att avge någon dos och den ska tas med till apoteket för rådgivning.



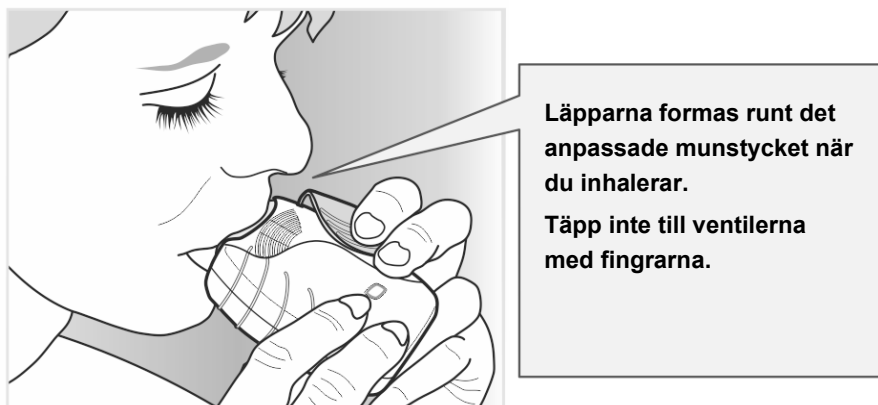
### 3. Inhalera läkemedlet

Inhalatorn ska hållas en bit från munnen. Andas ut så mycket som känns bekvämt men andas inte ut i inhalatorn.

Sätt munstycket mellan läpparna och slut sedan läpparna tätt runt munstycket.

Täpp inte till luftventilerna med fingrarna när du använder inhalatorn.

- 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 smakar eller känner av läkemedlet, inte ens om du använder inhalatorn på rätt sätt.

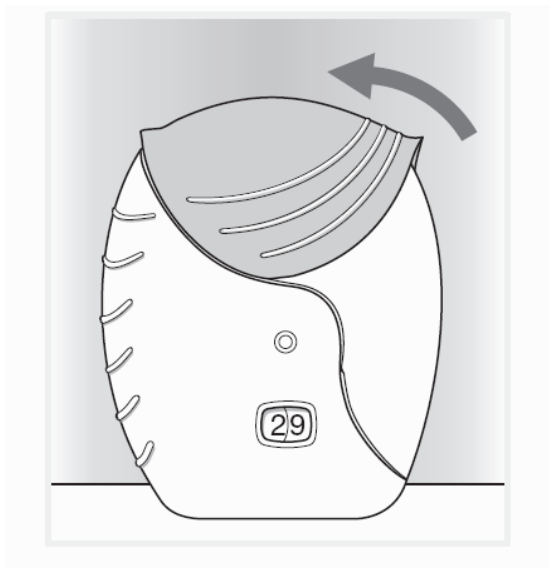
Inhalatorns munstycke kan rengöras med en torr pappershandduk/servett innan du stänger locket.

### 4. Stäng inhalatorn och skölj munnen

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

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

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



### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Förvärrad sjukdom

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

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

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

#### Paradoxal bronkospasm

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

#### Kardiovaskulära effekter

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

kardiovaskulär sjukdom eller avvikande hjärtrytm, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller patienter predisponerade för låga halter av serumkalium.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

### Systemiska kortikosteroideffekter

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

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

### Synrubbingar

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

### Hyperglykemi

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

### Pneumoni hos patienter med KOL

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

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

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

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

### Pneumoni hos patienter med astma

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

### Hjälpämnen

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

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

##### Interaktion med betablockerare

Beta<sub>2</sub>-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister. Samtidig användning av både icke-selektiva och selektiva beta<sub>2</sub>-adrenerga blockerare ska undvikas, om sådan användning inte är absolut nödvändig.

##### Interaktion med CYP3A4-hämmare

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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. läkemedel innehållandes ketokonazol, ritonavir, kobicistat) eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för både flutikasonfuroat och vilanterol. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. En interaktionsstudie med CYP3A4 vid upprepad dosering utfördes på friska försökspersoner med flutikasonfuroat/vilanterol-kombinationen (184/22 mikrogram) och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg). Samtidig administrering ökade genomsnittlig AUC<sub>(0-24)</sub> och C<sub>max</sub> 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<sub>(0-t)</sub> och C<sub>max</sub> för vilanterol med 65 % respektive 22 %. Ökningen av vilanterolexponeringen hade inget samband med någon ökning av beta<sub>2</sub>-agonistrelaterade systemiska effekter på hjärtfrekvens, serumkalium eller QTcF-intervall.

##### Interaktion med P-glykoproteinhämmare

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

##### Sympatomimetiska läkemedel

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (enbart eller i kombinationsbehandling) kan förstärka biverkningarna av flutikasonfuroat/vilanterol. Revinty Ellipta ska inte ges samtidigt med andra långverkande beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister eller läkemedel som innehåller långverkande beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister.

##### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

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

### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om huruvida flutikasonfuroat eller vilanteroltrifenat och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Andra kortikosteroider och beta<sub>2</sub>-agonister kan emellertid detekteras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas.

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

### Tabell över biverkningar

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

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.



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

\*, \*\* Se nedan ”Beskrivning av ett urval biverkningar”

Beskrivning av ett urval biverkningar

\*Pneumoni (se avsnitt 4.4)

I en sammanslagen analys av två replikerade ettårsstudier av patienter med måttlig till svår KOL (genomsnittlig screening- $FEV_1$  på 45 % av förväntat värde efter bronkdilaterare, standardavvikelse (SD) 13 %) med en exacerbation under föregående år (n=3255), antalet fall av pneumonier per 1000 patientår var 97,9 med FF/VI 184/22 mikrogram, 85,7 med FF/VI 92/22 mikrogram och 42,3 i gruppen med VI 22 mikrogram. För svåra pneumonier var motsvarande antalet fall per 1000 patientår 33,6, 35,5 och 7,6 vardera, medan för allvarliga pneumonier var motsvarande antal fall per 1000 patientår 35,1 för FF/VI 184/22 mikrogram, 42,9 med FF/VI 92/22 mikrogram, 12,1 med VI 22 mikrogram. Slutligen var antalet fall av fatala pneumonier justerade för exponering 8,8 för FF/VI 184/22 mikrogram mot 1,5 för FF/VI 92/22 mikrogram och 0 för VI 22 mikrogram.

I en placebokontrollerad studie (SUMMIT) på patienter med måttlig KOL (genomsnittlig procentuell screening- $FEV_1$  på 60 % av förväntat värde efter bronkdilaterare, SD 6 %), och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, var incidensen av pneumoni med FF/VI, FF, VI respektive placebo: biverkningar (6 %, 5 %, 4 %, 5 %); allvarliga biverkningar (3 %, 4 %, 3 %, 3 %); dödsfall under behandling bedömda som orsakade av pneumoni (0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %); och exponeringsjusterade frekvenser (per 1 000 behandlingsår) var: biverkningar (39,5; 42,4; 27,7; 38,4); allvarliga biverkningar (22,4; 25,1; 16,4; 22,2); dödsfall under behandling bedömda som orsakade av pneumoni (1,8; 1,5; 0,9; 1,4).

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

### Frakturer

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

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

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

### Symtom och tecken

En överdos av flutikasonfuroat/vilanterol kan framkalla tecken och symtom på grund av de enskilda komponenternas verkan, inklusive sådana som ses vid överdosering av  $\beta_2$ -agonister, och överensstämmer med kända klasseffekter av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

### Behandling

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat och vilanterol representerar två olika läkemedelsklasser (en syntetisk kortikosteroid och en selektiv, långverkande beta<sub>2</sub>-receptoragonist).

#### Farmakodynamisk effekt

##### Flutikasonfuroat

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

##### Vilanteroltrifenatat

Vilanteroltrifenatat är en selektiv, långverkande beta<sub>2</sub>-adrenerg agonist (LABA).

De farmakologiska effekterna av aktiva substanser som är beta<sub>2</sub>-adrenerga agonister, däribland vilanteroltrifenatat, kan åtminstone delvis tillskrivas stimulering av intracellulärt adenylatcyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt-3',5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP). Ökade nivåer av cykliskt AMP har en avslappnande verkan på bronkernas glatta muskulatur och hämmar frisättningen av mediatorer av omedelbara överkänslighetsreaktioner från cellerna, i synnerhet från mastceller.

Molekylära interaktioner inträffar mellan kortikosteroider och LABA, varvid steroider aktiverar beta<sub>2</sub>-receptorgenen och därmed ökar receptorernas antal och känslighet medan LABA potentierar glukokortikoidreceptorn för steroidberoende aktivering och ökar translokationen i cellkärnan. Dessa synergistiska interaktioner ökar den antiinflammatoriska aktiviteten, vilket har demonstrerats *in vitro* och *in vivo* hos en rad inflammationsceller som är av betydelse för patofysiologin vid såväl astma som KOL. I mononukleära celler i perifert blod från patienter med KOL sågs en större antiinflammatorisk effekt i närvaro av kombinationen flutikasonfuroat/vilanterol jämfört med enbart flutikasonfuroat vid koncentrationer som uppnås med kliniska doser. Den förstärkta antiinflammatoriska effekten av LABA-komponenten liknade den som erhålls med andra ICS/LABA-kombinationer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Astma

I tre randomiserade, dubbelblinda fas III-studier (HZA106827, HZA106829 och HZA106837) med olika varaktighet bedömdes säkerhet och effekt av flutikasonfuroat/vilanterol hos vuxna och ungdomar med

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

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

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

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

\*FF/VI = flutikasonfuroat/vilanterol

I studie HZA106837 varierade behandlingsdurationen (från som minst 24 veckor till som mest 76 veckor, majoriteten av patienterna behandlades i minst 52 veckor). I HZA106837 randomiserades patienterna till att antingen få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=1 009] eller FF 92 mikrogram [n=1 010], båda

administrerade en gång dagligen. I HZA106837 var det primära effektmåttet tid till första allvarliga astmaexacerbationen. En allvarlig astmaexacerbation definierades som en försämring av astman som krävde användning av systemiska kortikosteroider under minst 3 dagar eller sjukhusinläggning eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemisk kortikosteroidbehandling. Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen av dalvärdet för FEV<sub>1</sub> utvärderades också som sekundärt effektmått.

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

#### *Jämförande studier med salmeterol/flutikasonpropionatkombinationer*

I en 24-veckorsstudie (HZA113091) på vuxna och ungdomar med okontrollerad persisterande astma, visade både flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram givet en gång dagligen på kvällen och salmeterol/FP 50/220 mikrogram givet två gånger dagligen förbättrad lungfunktion jämfört med vid baslinjen. Justerad genomsnittlig ökning från baslinjen av viktad genomsnittlig FEV<sub>1</sub> under 0-24 timmar på 341 ml (för flutikasonfuroat/vilanterol) och 377 ml (för salmeterol/FP) visade på en total förbättring av lungfunktionen under 24 timmar för båda behandlingarna. Den justerade genomsnittliga behandlingsdifferensen på 37 ml mellan de båda grupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,162). Vad gäller dalvärde för FEV<sub>1</sub> uppnådde försökspersonerna i flutikasonfuroat/vilanterol-gruppen en förändring från baslinjen enligt minsta kvadratmedelvärdesmetoden på 281 ml och försökspersonerna i salmeterol/FP-gruppen en förändring på 300 ml (differensen i justerat medelvärde på 19 ml (95 % KI: -0,073;0,034) var inte statistiskt signifikant (p=0,485).

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

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

#### *Flutikasonfuroat som monoterapi*

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

läkemedelsdosering) jämfört med vid slutet av behandlingsperioden. Sekundärt effektmått med statistisk styrka var förändringen från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Vid 24 veckor hade FF och FP ökat dalvärdet för FEV<sub>1</sub> med 146 ml (95 % KI 36, 257 ml, p=0,009) respektive 145 ml (95 % KI 33, 257 ml, p=0,011) jämfört med placebo. Både FF och FP ökade procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling med 14,8 % (95 % KI 6,9; 22,7, p<0,001) respektive 17,9 % (95 % KI 10,0; 25,7, p<0,001) jämfört med placebo.

#### *Studie av allergenprovokation*

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

#### *Studie av bronkskyddande effekter och effekter på HPA-axeln*

De bronkskyddande effekterna och effekterna på HPA-axeln av FF jämfört med FP eller budesonid (BUD) utvärderades i en doseskalering, placebokontrollerad cross over design med upprepade doser (203162) på 54 vuxna med anamnes på astma, karakteriserad av hyperreaktivitet i luftvägarna och FEV<sub>1</sub> ≥65 % av förväntat värde. Patienterna randomiserades till en eller två behandlingsperioder, bestående av fem 7-dagars doseskaleringsfaser med FF (25, 100, 200, 400, 800 mikrogram/dag), FP (50, 200, 500, 1 000, 2 000 mikrogram/dag), BUD (100, 400, 800, 1 600, 3 200 mikrogram/dag) eller placebo. Efter varje doseskaleringsfas bedömdes den bronkskyddande effekten baserat på hyperreaktivitet i luftvägarna vid provokation med 5'-monofosfat (AMP) (provokativ koncentration som orsakade ≥20 % minskning av FEV<sub>1</sub> [AMP PC20]) och 24-timmars viktat genomsnittligt plasmakortisol.

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

### Pediatrik population

#### Astma

Effekten och säkerheten för flutikasonfuroat (FF)/vilanterol (VI) administrerat en gång dagligen jämfört med FF administrerat en gång dagligen för behandling av astma hos pediatrika patienter 5-11 år undersöktes i en randomiserad, dubbelblind klinisk multicenterprövning på 24 veckor med en uppföljningsperiod på 1 vecka (HZA107116) där 673 patienter med okontrollerad astma som använde inhalationskortikosteroider deltog. Alla deltagarna hade stått på en stabil astmabehandling med inhalator (kortverkande beta-agonist eller kortverkande muskarin-antagonist plus inhaled kortikosteroid [ICS]) i minst 4 veckor före besök 1. Patienterna var symptomatiska (dvs. hade ej kontrollerad sjukdom) på sin nuvarande astmabehandling.

Studiedeltagarna behandlades med flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram (337 patienter) eller flutikasonfuroat 46 mikrogram (336 patienter). Effekten kunde inte bedömas hos två patienter, en i varje arm.

Primära effektmått var genomsnittlig förändring från baslinjen över behandlingsperiodens veckor 1-12 av dalvärdet (dvs. före morgondosen) för maximalt utandningsflöde (PEF), redovisat dagligen av patienterna med hjälp av en elektronisk dagbok (skillnaden mellan FF/VI-kombination och FF). Förändring från baslinjen av procentandelen 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling (rescue) under vecka 1-12 av behandlingsperioden var sekundärt effektmått med statistisk styrka för populationen 5-11 år. Man såg inga skillnader i effekt mellan FF/VI 46/22 mikrogram och FF 46 mikrogram (tabell 2). Inga nya säkerhetsproblem identifierades under denna studie.

**Tabell 2: Resultat av primära och sekundära effektmått med statistisk styrka i HZA107116**

Vecka 1-12	Flutikasonfuroat/vilanterol* n=336	Flutikasonfuroat* n=335
<b>Primärt effektmått</b>		
Förändring från baslinjen av morgon-PEF (l/min)		
Förändring, minsta kvadratmedelvärde (SE)	12,0 (1,86)	8,8 (1,86)
Behandlingsdifferens (FF/VI vs FF) (95 % KI), p-värde	3,2 (-2,0; 8,4), p=0,228	
<b>Sekundärt effektmått med statistisk styrka</b>		
Förändring från baslinjen i procentandelen av 24-timmarsperioder utan vid behovsbehandling		
Förändring, minsta kvadratmedelvärde (SE)	27,1 (1,75)	25,8 (1,75)
Behandlingsdifferens (FF/VI vs FF) (95 % KI), p-värde	1,3 (-3,6; 6,2), p=0,614	

\*Patienterna fick FF/VI 46/22 mikrogram OD respektive FF 46 mikrogram OD

OD = en gång dagligen, SE = standardfel, KI = konfidensintervall, n = antal deltagare i analysen (alla ITT: 337 för FF/VI och 336 för FF)

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Absolut biotillgänglighet för flutikasonfuroat och vilanterol när det inhaleras som flutikasonfuroat/vilanterol var i genomsnitt 15,2 % respektive 27,3 %. Oral biotillgänglighet för såväl flutikasonfuroat som vilanterol var låg, i genomsnitt 1,26 % respektive <2 %. Mot bakgrund av den låga orala biotillgängligheten orsakas den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat och vilanterol efter inhalation främst av absorption av den inhaleerade delen av dosen som avgetts till lungorna.

### Distribution

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

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

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

### Metabolism

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

Flutikasonfuroat metaboliseras främst genom hydrolysis av S-fluormetyl-karbotiatgruppen till metaboliter med betydligt reducerad kortikosteroid verkan. Vilanterol metaboliseras främst genom O-dealkylering till flera olika metaboliter med betydligt reducerad  $\beta_1$ - och  $\beta_2$ -agonistisk verkan.

### Eliminering

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

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

### Pediatrik population

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

Farmakokinetik, säkerhet och effekt för flutikasonfuroat/vilanterol har studerats hos barn 5-11 år men ingen doseringsrekommendation kan fastställas (se avsnitt 4.2). Farmakokinetik, säkerhet och effekt för flutikasonfuroat/vilanterol hos barn under 5 år har inte fastställts.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

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

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

En klinisk farmakologisk studie av flutikasonfuroat/vilanterol visade att svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) inte resulterade i signifikant högre exponering för flutikasonfuroat eller vilanterol, eller kraftigare kortikosteroida eller  $\beta_2$ -agonistiska systemeffekter, än hos friska försökspersoner.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av hemodialys har inte studerats.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter upprepade dosering av flutikasonfuroat/vilanterol under 7 dagar sågs en ökning av systemisk exponering för flutikasonfuroat (upp till tre gånger högre uppmätt som  $AUC_{(0-24)}$ ) hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B eller C) jämfört med hos friska försökspersoner. Ökningen av den systemiska exponeringen för flutikasonfuroat hos försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning



(Child-Pugh B; flutikasonfuroat/vilanterol 184/22 mikrogram) hade samband med en genomsnittlig minskning av serumkortisol på 34 % jämfört med hos friska försökspersoner. Dosnormaliserad systemisk exponering för flutikasonfuroat var jämförbar hos försökspersoner med måttlig och svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B eller C).

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

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

#### *Övriga särskilda patientgrupper*

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

#### *Kön, vikt och BMI*

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

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

Ingen dosjustering baserat på kön, vikt eller BMI krävs.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Farmakologiska och toxikologiska effekter av flutikasonfuroat och vilanterol i icke-kliniska studier var typiska för glukokortikoider och beta<sub>2</sub>-agonister. Administrering av flutikasonfuroat i kombination med vilanterol ledde inte till några nya, signifikanta toxiciteter.

#### Genotoxicitet och karcinogenicitet

##### *Flutikasonfuroat*

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

##### *Vilanteroltrifenatat*

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

I överensstämmelse med resultaten för andra beta<sub>2</sub>-agonister, orsakade vilanteroltrifenatat i studier av livslång inhalation proliferativa effekter på könsorganen hos råtta och mus av honkön samt på hypofysen hos

råtta. Man fann ingen ökad tumörincidens hos råtta och mus vid exponeringar som var 1,2 respektive 30 gånger högre än maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

#### *Flutikasonfuroat*

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

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

#### *Vilanteroltrifenatat*

Vilanteroltrifenatat var inte teratogent hos råtta. I inhalationsstudier på kanin orsakade vilanteroltrifenatat samma effekter som de som ses med andra beta<sub>2</sub>-agonister (gomspalt, öppna ögonlock, sammanväxning av sternum och krokiga/felställda extremiteter). När det gavs subkutant sågs inga effekter vid en exponering som var 84 gånger högre än vid maximal rekommenderad dos till människa, baserat på AUC.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år  
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Skriv det datum som inhalatorn ska kasseras på avsett utrymme på etiketten. Datumet bör skrivas så snart inhalatorn har tagits ut ur folieträget.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

Inhalatorn innehåller två blisterremсор av aluminiumfolie som avger 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagars förbrukning).

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 02 maj 2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 26 juli 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE 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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats..

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

- ***Riskhanteringsplan***

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG (SINGELFÖRPACKNING)

92/22 mikrogram

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos.

14 doser

30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För inhalation.  
Får ej skakas.

#### 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

Torkmedlet får ej sväljas.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP  
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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



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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/929/001  
[EU/1/14/929/002](#)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Revinty ellipta 92/22

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

[Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.](#)

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****BUNTPACK (MED BLUE BOX-FLERPACK)****92/22 mikrogram****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, avdelad dos.  
Flerpack: 90 (3 inhalatorer med 30) doser

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

EN GÅNG DAGLIGEN.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För inhalation.  
Får ej skakas.

**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**

Torkmedlet får ej sväljas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/929/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Revinty ellipta 92/22

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG (SINGELFÖRPACKNING)

184/22 mikrogram

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram, inhalationspulver avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

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

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Inhalationspulver, avdelad dos.

14 doser

30 doser

1 inhalator med 14 doser

1 inhalator med 30 doser

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Får ej skakas.

#### 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

Torkmedlet får ej sväljas.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

Revinty ellipta 184/22

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**BUNTPACK (MED BLUE BOX-FLERPACK)**

**184/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram, inhalationspulver avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Inhalationspulver, avdelad dos.

Flerpack: 90 (3 inhalatorer med 30) doser

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Får ej skakas.

**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**

Torkmedlet får ej sväljas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/929/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Revinty ellipta 184/22

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENBART FLERPACK)**

**92/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, avdelad dos  
30 doser/1 inhalator med 30 doser.  
Ingår i ett flerpack, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.  
För inhalation.  
Får ej skakas.

**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**

Torkmedlet får ej sväljas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited [logga](#)

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/929/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

Revinty ellipta 92/22

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG (UTAN BLUE BOX – ENBART FLERPACK)**

**184/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 184 mikrogram/22 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

flutikasonfuroat/vilanterol

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, avdelad dos

30 doser

1 inhalator med 30 doser.

Ingår i ett flerpack, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

EN GÅNG DAGLIGEN.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Får ej skakas.

**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**

Torkmedlet får ej sväljas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/929/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Revinty ellipta 184/22

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ETIKETT PÅ TRÅG**

**92/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 92/22 µg, inhalationspulver  
flutikasonfuroat/vilanterol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

GSK Logga  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

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

14 doser  
~~30 doser~~

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ETIKETT PÅ TRÅG**

**184/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revinty Ellipta 184/22 µg inhalationspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

GSK Logga.

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logga

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Öppnas omedelbart före inhalation.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

14 doser

30 doser

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INHALATORN**

**92/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Revinty Ellipta 92/22 µg inhalationspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

För inhalation.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

Kasseringsdatum:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

14 doser

~~30 doser~~

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INHALATORN**

**184/22 mikrogram**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Revinty Ellipta 184/22 µg, inhalationspulver

flutikasonfuroat/vilanterol

För inhalation.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

Kasseringsdatum:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

14 doser

30 doser

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

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

flutikasonfuroat/vilanterol

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

### **1. Vad Revinty Ellipta är och vad det används för**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Revinty Ellipta

### Använd inte Revinty Ellipta

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

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

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Revinty Ellipta

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

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

### Under tiden du använder Revinty Ellipta

#### Akuta andningssvårigheter

Om du känner tryck över bröstet, får hosta, väsande andning eller blir andfådd direkt efter att du har använt Revinty Ellipta-inhalatorn:

**Sluta använda läkemedlet och sök vård omedelbart.** Du kan ha fått en allvarlig reaktion som kallas paradoxal bronkospasm.

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

#### Infektion i lungorna

Om du använder detta läkemedel för KOL kan risken för att få en infektion i lungorna, dvs.

lunginflammation, vara förhöjd. Se avsnitt 4 för information om vilka symtom man bör vara uppmärksam på när man använder detta läkemedel. Tala så snart som möjligt om för läkaren om du får något av dessa symtom.

#### Barn och ungdomar

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

### **Andra läkemedel och Revinty Ellipta**

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

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

- så kallade betablockerare, till exempel metoprolol, används för att behandla **högt blodtryck** eller **hjärtproblem**
- ketokonazol, för behandling av **svampinfektioner**
- ritonavir eller kobicistat, för behandling av **hiv-infektioner**
- långverkande beta<sub>2</sub>-agonister, såsom salmeterol.

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

### **Graviditet och amning**

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

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Revinty Ellipta innehåller laktos**

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

## **3. Hur du använder Revinty Ellipta**

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

### **Astma**

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

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

### **KOL**

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

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

Revinty Ellipta är avsett för inhalation via munnen (oralt).

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

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

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

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

### **Hur Revinty Ellipta används**

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

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

### **Om dina symtom inte blir bättre**

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

**kontakta läkare så snart som möjligt.**

### **Om du har använt för stor mängd av Revinty Ellipta**

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

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

### **Om du har glömt att använda Revinty Ellipta**

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

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

### **Sluta inte ta Revinty Ellipta utan att rådgöra med läkare**

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

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

## **4. Eventuella biverkningar**

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

### Allergiska reaktioner

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

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

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

### Akuta andningssvårigheter

Andningssvårigheter omedelbart efter användning av Revinty Ellipta är sällsynta:

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

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

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

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

### Övriga biverkningar:

#### Mycket vanliga biverkningar

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

- huvudvärk
- vanlig förkylning.

#### Vanliga biverkningar

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

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

### Mindre vanliga biverkningar

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

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

### Sällsynta biverkningar

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

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

### Rapportering av biverkningar

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

## 5. Hur Revinty Ellipta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revinty Ellipta är ett inhalationspulver, avdelad dos.

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

Revinty Ellipta finns i förpackningar om 1 inhalator som innehåller antingen 14 eller 30 doser (14 eller 30 dagars förbrukning), samt i flerpäck om 90 doser (3 inhalatorer med 30 i varje = 90 dagars förbrukning). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

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

**Tillverkare:**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti

**Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

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

**España**  
FAES FARMA, S.A.  
Tel: + 34 900 460 153  
aweber@faes.es

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**  
A.Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 568 01

**Κύπρος**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: +357 80070017

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

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**  
BIAL; Portella & Ca. SA.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
info@ bial.com

**România**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +40 800672524

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GlaxoSmithKline (Ireland)  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>**

**Övriga informationskällor**



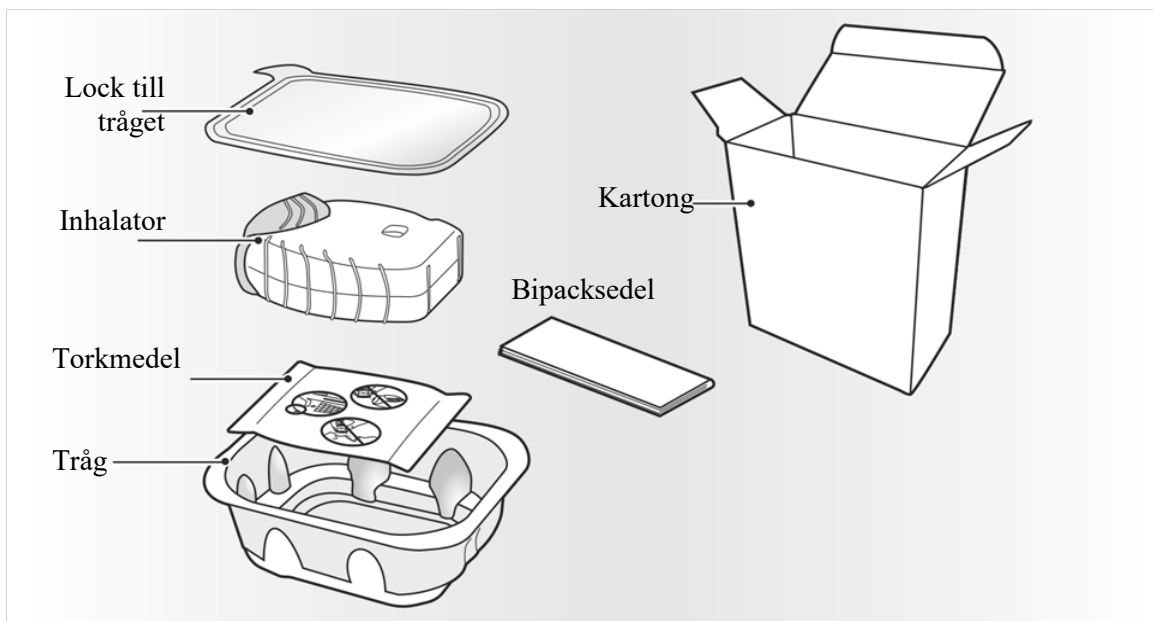
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bruksanvisning steg-för-steg

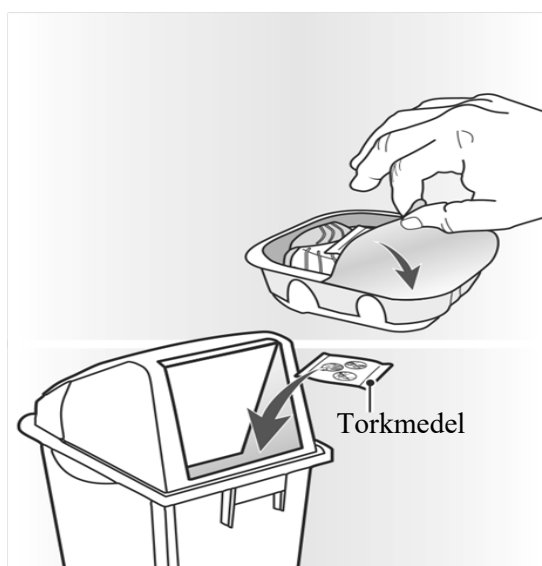
### Vad är Ellipta inhalator?

Första gången du använder Revinty Ellipta behöver du inte kontrollera att den fungerar korrekt eller förbereda den på något särskilt sätt. Följ bara dessa anvisningar steg för steg.

### Förpackningen för din Revinty Ellipta inhalator innehåller



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



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

Om inhalatorn förvaras i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i minst en timme innan den används.

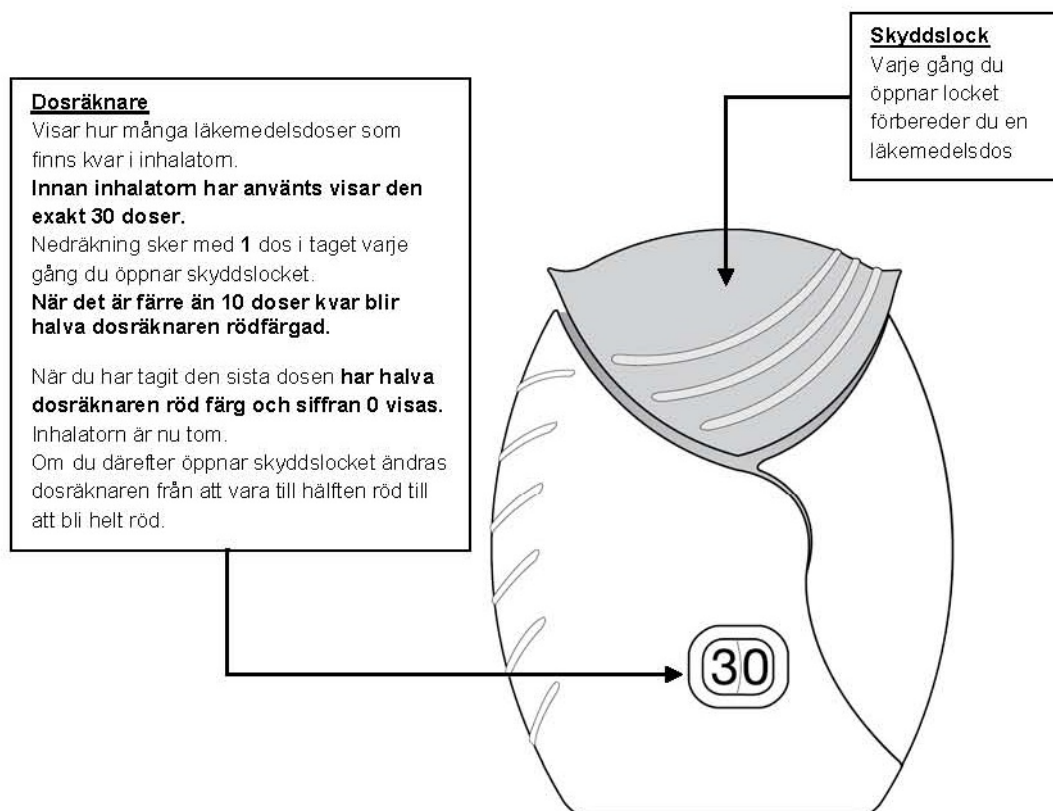
Steg-för-steg-anvisningarna nedan för Ellipta-inhalatorn med 30 doser (30 dagars förbrukning) gäller även för Ellipta-inhalatorn med 14 doser (14 dagars förbrukning).

## 1. Läs detta innan du börjar

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

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

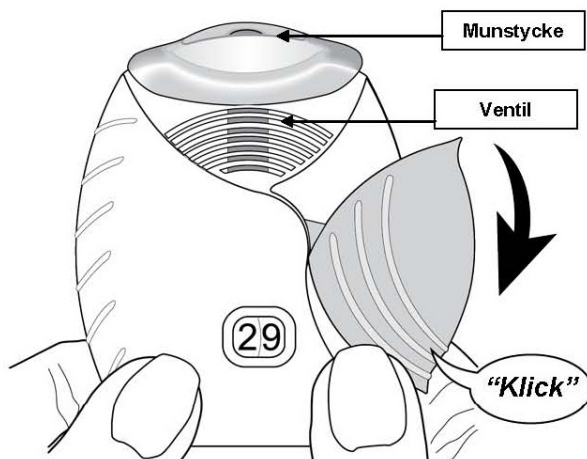
Man kan inte av misstag ta för mycket läkemedel eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.



## 2. Förbereda en dos

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

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

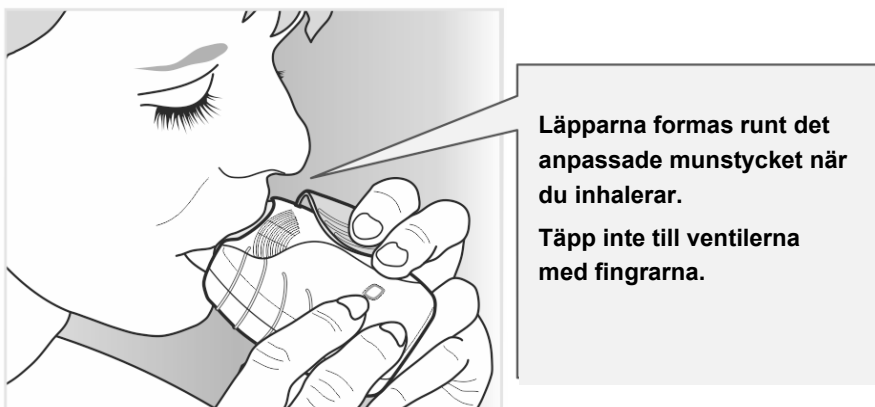


Nu är läkemedlet klart att inhaleras.  
Doseräknaren räknar ner **1** dos.

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

### 3. Inhalera läkemedlet

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



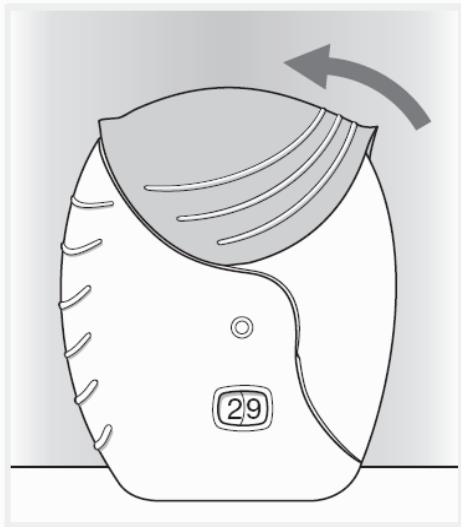
- **Ta ett långt, jämnt och djupt andetag. Håll andan så länge som möjligt (åtminstone 3 - 4 sekunder).**
- **Ta bort inhalatorn från munnen.**
- **Andas ut långsamt och försiktigt.**

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

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

4. **Stäng inhalatorn och skölj munnen.**

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



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