

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Relvar 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 hjälpämnen, 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

Relvar 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 inhaled 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)

Relvar Ellipta är avsett för symtomatisk behandling av vuxna med KOL med ett  $FEV_1 < 70$  % av förväntat normalvärde (efter bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien trots regelbunden behandling med bronkdilaterande läkemedel.

## 4.2 Dosering och administreringssätt

### Dosering

#### Astma

Patienter med astma ska ges den styrka av Relvar 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 Relvar 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  $\beta_2$ -agonist. Om patienten inte uppnår tillräcklig kontroll med Relvar 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.

Relvar 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  $\beta_2$ -agonist.

Patienten märker vanligen en förbättrad lungfunktion inom 15 minuter efter inhalation av Relvar 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  $\beta_2$ -agonist tas för omedelbar lindring.

#### *Barn under 12 år*

Säkerhet och effekt för Relvar Ellipta för barn under 12 år har inte fastställts för indikationen astma. Relvar 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 Relvar Ellipta 92/22 mikrogram en gång dagligen.

Relvar 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 Relvar Ellipta.

#### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Relvar 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<sub>max</sub> 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

Relvar 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.

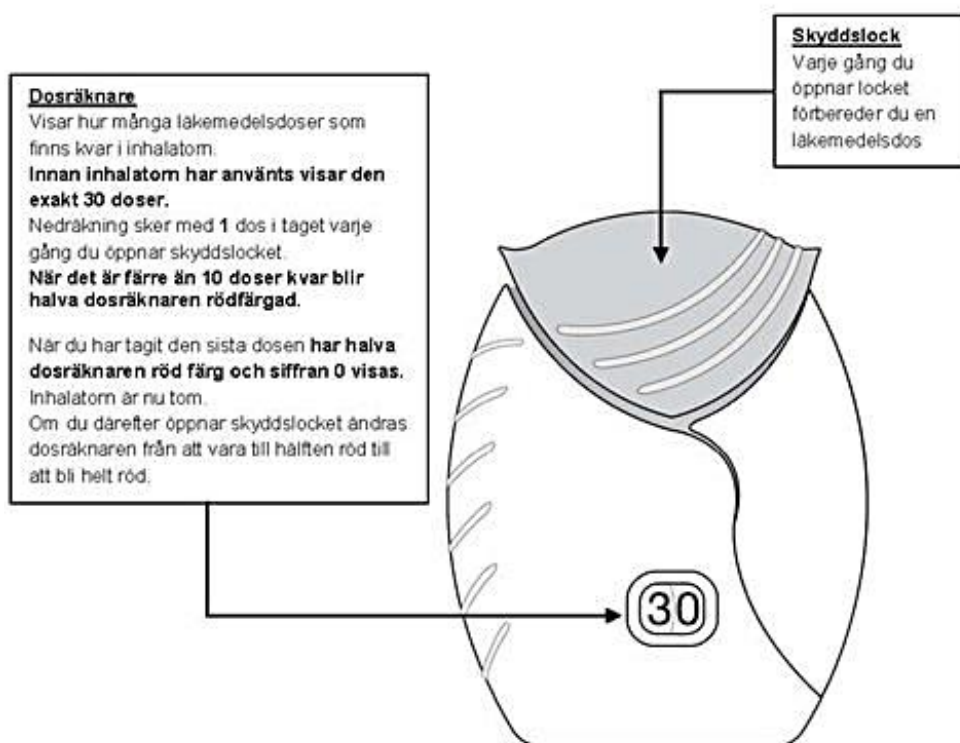
När inhalatorn plockas upp ur förpackningen är den i "låst" läge. "Kasseringsdatum" skall skrivas på avsett utrymme på inhalatorns etikett. Kasseringsdatum är 6 veckor efter öppnandet av folietråget. Efter detta datum ska inhalatorn inte längre användas. Folietråget kan kastas efter öppnandet.

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.

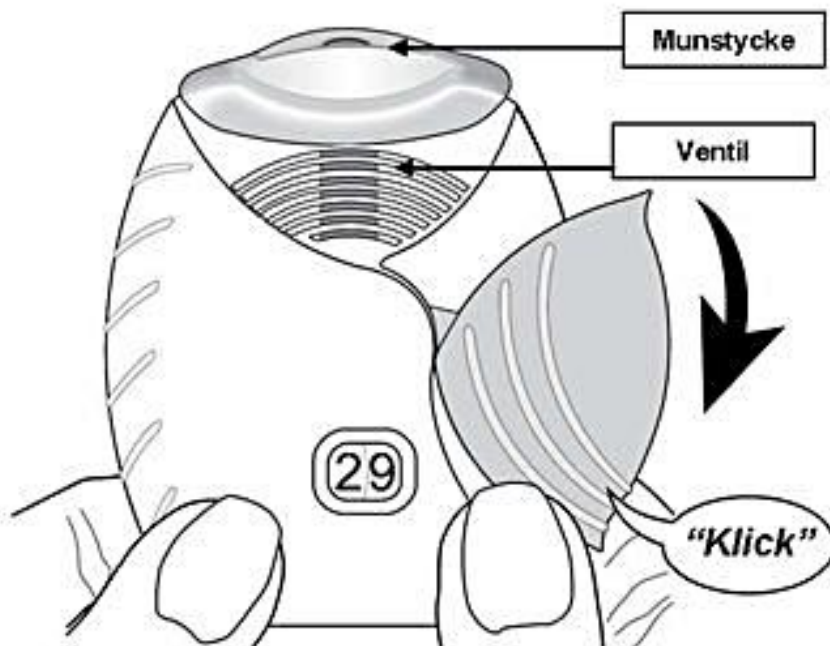


### 2. Förbereda en dos

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

Skjut skyddslocket nedåt 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.



**Läpparna formas runt det anpassade munstycket när du inhalerar.**

**Täpp inte till ventilerna med fingrarna.**

Det kan hända att du varken smakar eller känner av läkemedlet, inte ens om du använder inhalatorn på rätt sätt.

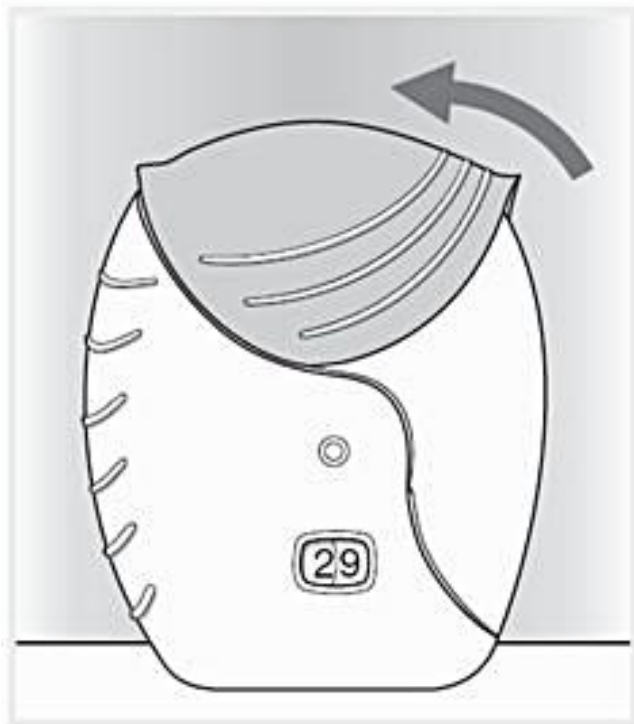
Inhalatorns munstycke kan rengöras med en torr pappershandduk/servett innan du stänger locket.

#### 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 Relvar Ellipta har påbörjats.

##### Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med ökad väsande andning omedelbart efter doseringen. Tillståndet ska omedelbart behandlas med en kortverkande bronkdilaterare. Relvar 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 Relvar 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 Cushings 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.

### Synrubbningar

Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal kortikosteroidanvändning. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbningar 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 penumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för penumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhaled 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 kroppssmassaindex (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  $AUC_{(0-t)}$  och  $C_{max}$  för vilanterol med 65 % respektive 22 %. Ökningen av vilanterolexponeringen hade inget samband med någon ökning av  $\beta_2$ -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. Relvar Ellipta ska inte ges samtidigt med andra långverkande  $\beta_2$ -adrenerga agonister eller läkemedel som innehåller långverkande  $\beta_2$ -adrenerga agonister.

#### Pediatrisk 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 vilanteroltrifenatat 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 vilanteroltrifenatat och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Andra kortikosteroider och  $\beta_2$ -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/vilanteroltrifenatat på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

### Tabell över biverkningar

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

| Organsystem                        | Biverkning(ar)                                                                    | Frekvens       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Infektioner och infestationer      | Pneumoni*                                                                         | Vanliga        |
|                                    | Övre luftvägsinfektion                                                            |                |
|                                    | Bronkit                                                                           |                |
|                                    | Influensa                                                                         |                |
|                                    | Candidainfektion i munhåla och svalg                                              |                |
| Immunsystemet                      | Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, hudutslag och urtikaria | Sällsynta      |
| Metabolism och nutrition           | Hyperglykemi                                                                      | Mindre vanliga |
| Psykiska störningar                | Ångest                                                                            | Sällsynta      |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk                                                                         | Mycket vanliga |
|                                    | Tremor                                                                            | Sällsynta      |
| Ögon                               | Dimsyn (se avsnitt 4.4)                                                           | Mindre vanliga |
| Hjärtat                            | Extrasystole                                                                      | Mindre vanliga |
|                                    | Palpitationer                                                                     | Sällsynta      |

| Organsystem                                                 | Biverkning(ar)        | Frekvens       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|
|                                                             | Takykardi             | Sällsynta      |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum                    | Nasofaryngit          | Mycket vanliga |
|                                                             | Orofaryngeal smärta   | Vanliga        |
|                                                             | Sinuit                |                |
|                                                             | Faryngit              |                |
|                                                             | Rinit                 |                |
|                                                             | Hosta                 |                |
|                                                             | Dysfoni               |                |
|                                                             | Paradoxal bronkospasm | Sällsynta      |
| Magtarmkanalen                                              | Buksmärtor            | Vanliga        |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | Artralgi              | Vanliga        |
|                                                             | Ryggsmärtor           |                |
|                                                             | Frakturer**           |                |
|                                                             | Muskelkramp           |                |
| 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=3 255), var antalet fall av pneumonier per 1 000 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 1 000 patientår 33,6, 35,5 och 7,6 vardera, medan för allvarliga pneumonier var motsvarande antal fall per 1 000 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 1 000 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 Relvar Ellipta-grupper (2 %) jämfört med gruppen som fick vilanterol 22 mikrogram (<1 %). Även om antalet frakturer var fler i Relvar 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 Relvar 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **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 understödande vård med lämplig övervakning efter behov.

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

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

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Flutikasonfuroat och vilanterol representerar två olika läkemedelsklasser (en syntetisk kortikosteroid och en selektiv, långverkande  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -adrenerg agonist (LABA).

De farmakologiska effekterna av aktiva substanser som är  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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<br>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 gånger 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 p<0,001                                              | 36 ml                                                  | 172 ml                                                   |
| P-värde                                                                                                   | p<0,001                                                  | (127, 294)                                                  | p=0,405                                                | p<0,001                                                  |
| (95 % KI)                                                                                                 | (108, 277)                                               |                                                             | (-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>                                                           |                                                          |                                                             |                                                        |                                                          |

| Studie nr            | HZA106829          |              | HZA106827   |              |
|----------------------|--------------------|--------------|-------------|--------------|
| Behandlingsdifferens | 30,7 l/min p<0,001 | 26,2 l/min   | 12,3 l/min  | 28,2 l/min   |
| P-värde              | (22,5; 38,9)       | p<0,001      | p<0,001     | p<0,001      |
| (95 % KI)            |                    | (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 % CI 0,603;0,945). Detta motsvarar 25 % färre allvarliga astmaexacerbationer hos de försökspersoner som behandlades med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram jämfört med hos dem som fick FF 92 mikrogram (p=0,014). Den bronkdilaterande effekten av flutikasonfuroat/vilanterol under 24 timmar kvarstod under en ettårig behandlingsperiod utan tecken på försämrade effekt (ingen takyfylaxi). Flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram uppvisade konsekventa förbättringar av dalvärdet för 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 50/250 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 oblandad 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 randomiserades till att få flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram, FF 92 mikrogram, vilanterol 22 mikrogram eller placebo en gång dagligen under 21 dagar följt av allergenprovokation 1 timme efter den sista dosen. De allergener som användes var dammkvalster, hudflagor från katt, eller björkpollen. Valet grundades på individuella screeningtester. 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 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 doseskalrande, 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  $\geq 20$  % minskning av FEV<sub>1</sub> [AMP PC20]) och 24-timmars viktat genomsnittligt plasmakortisol.

För godkända terapeutiska dosintervall för astma, var AMP PC20 (mg/ml) och kortisolsuppression (%) värdena: 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).

### Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

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

### *Sex-månadersstudierna*

HZA112206 och HZA112207 var randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade parallellgruppsstudier som pågick i 24 veckor, där man jämförde effekten av kombinationen av vilanterol och FF med substanserna enbart och med placebo. I HZA112206 bedömdes effekten av flutikasonfuroat/vilanterol 46/22 mikrogram [n=206] och flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram [n=206] i jämförelse med FF (92 mikrogram [n=206]), vilanterol (22 mikrogram [n=205]) och placebo [n=207], alla administrerade en gång dagligen. I HZA112207 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/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 HZA112206 och HZA112207. 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 obliktat 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**

|                                                                     | HZC102970             |                                                      | HZC102871             |                                                      | HZC102970 och HZC102871<br>samttaget |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                     | Vilanterol<br>(n=409) | Flutikason-furoat/<br>vilanterol<br>92/22<br>(n=403) | Vilanterol<br>(n=409) | Flutikason-furoat/<br>vilanterol<br>92/22<br>(n=403) | Vilanterol<br>(n=818)                | Flutikason-furoat/<br>vilanterol<br>92/22<br>(n=806) |
| Effektmått                                                          |                       |                                                      |                       |                                                      |                                      |                                                      |
| <b>Måttliga och svåra exacerbationer</b>                            |                       |                                                      |                       |                                                      |                                      |                                                      |
| Justerad<br>genomsnittlig<br>årsfrekvens                            | 1,14                  | 0,90                                                 | 1,05                  | 0,70                                                 | 1,11                                 | 0,81                                                 |
| Kvot vs VI                                                          |                       | 0,79                                                 |                       | 0,66                                                 |                                      | 0,73                                                 |
| 95 % KI                                                             |                       | (0,64; 0,97)                                         |                       | (0,54; 0,81)                                         |                                      | (0,63; 0,84)                                         |
| p-värde                                                             |                       | 0,024                                                |                       | <0,001                                               |                                      | <0,001                                               |
| % reduktion                                                         |                       | 21                                                   |                       | 34                                                   |                                      | 27                                                   |
| 95 % CI                                                             |                       | (3, 36)                                              |                       | (19, 46)                                             |                                      | (16, 37)                                             |
| Absolut<br>differens i<br>antal per år<br>jämfört med<br>vilanterol |                       | 0,24                                                 |                       | 0,36                                                 |                                      | 0,30                                                 |
| 95 % KI                                                             |                       | (0,03; 0,41)                                         |                       | (0,20; 0,48)                                         |                                      | (0,18; 0,41)                                         |

|                                                                                       |  |                                     |  |                                     |  |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|---------------------------------------|
| Tid till första exacerbation:<br>Riskkvot<br>(95 % KI)<br>% risk-reduktion<br>p-värde |  | 0,80<br>(0,66; 0,99)<br>20<br>0,036 |  | 0,72<br>(0,59; 0,89)<br>28<br>0,002 |  | 0,76<br>(0,66; 0,88)<br>24<br>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 takyfylaxi).

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 bronkdilaterare plus inhalationssteroider (28 %), enbart långverkande bronkdilaterare (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 bronkdilaterare, [SD 6 %]) och anamnes på eller ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Under de 12 månader som föregick studien rapporterade 61 % av patienterna inga KOL-exacerbationer och 39 % av patienterna rapporterade ≥1 måttlig/svår KOL-exacerbation.

Totalmortaliteten var: flutikasonfuroat/vilanterol, 6,0 %; placebo, 6,7 %; flutikasonfuroat, 6,1 %; vilanterol, 6,4 %. Exponeringsjusterad dödlighet av alla orsaker per 100 patienter/år (%/år) var: flutikasonfuroat/vilanterol, 3,1 %/år; placebo, 3,5 %/år; flutikasonfuroat, 3,2 %/år och vilanterol, 3,4 %/år.

Mortalitetsrisken med flutikasonfuroat/vilanterol skiljde sig inte signifikant från den med placebo (HR 0,88; 95 % KI: 0,74 till 1,04; p=0,137), flutikasonfuroat (HR 0,96; 95 % KI: 0,81 till 1,15; p=0,681) eller vilanterol (HR 0,91; 95 % KI: 0,77 till 1,09; p=0,299).

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

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

I en 12 veckor lång studie (HZA113107) 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 bronkdilaterare har utförts för att ordentligt utvärdera effekterna av KOL.

#### Pediatrisk 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 pediatriska 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 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*<br>n=336 | Flutikasonfuroat*<br>n=335 |
|--------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Primärt effektmått |                                       |                            |

|                                                                                            |                             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|
| 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<br>(-2,0; 8,4), p=0,228 |             |
| Sekundärt effektmått med statistisk styrka                                                 |                             |             |
| 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<br>(-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 Relvar 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 inhaleade 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.

### 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.

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

Det finns inga rekommenderade dosjusteringar för 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 trifenylättiksyra 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 folietråget.

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 blisterremsor av aluminiumfolie som avger totalt 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/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

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

Första godkännandet: 13 november 2013

Förnyat godkännande: 26 juli 2018

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

2023-07-13

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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