

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje avgiven dos innehåller cirka 25 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos (inhalationspulver).

Vitt pulver i en ljusgrå inhalator (Ellipta) med beige skyddslock över munstycket och en dosräknare.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad och maximal dos är en inhalation en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Endast avsett för inhalation.

Bruksanvisning:

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

a) Förbered en dos

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

Skjut skyddslocket nedåt tills du hör ett "klick". Nu är läkemedlet klart att inhaleras.

Dosräknaren räknar ner 1 dos för att konfirmera. Om dosräknaren inte räknar ner när du hör klickljudet kommer inhalatorn inte att avge någon dos. Ta med inhalatorn till apoteket för råd.

b) Så här inhalerar du läkemedlet

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

Sätt munstycket mellan läpparna och slut läpparna tätt runt munstycket. Täpp inte till luftventilerna med fingrarna.

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

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

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

c) Stäng inhalatorn och skölj munnen

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

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

På så sätt minskar risken för biverkningar i form av ömmande munhåla eller svalg.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

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

Ej avsett för akut användning

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

Förvärrad sjukdom

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

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

Paradoxal bronkospasm

Administrering av flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol kan framkalla paradoxal bronkospasm med väsande andning och andfåddhet omedelbart efter doseringen. Tillståndet kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm uppstår ska behandlingen sättas ut omedelbart. Patienten ska undersökas och alternativ behandling sättas in vid behov.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter, t.ex. hjärtarytmier såsom förmaksflimmer och takykardi, kan förekomma efter administrering av muskarinreceptorantagonister och sympatomimetika, däribland umeclidinium respektive vilanterol (se avsnitt 4.8). Trelegy Ellipta ska därför användas med försiktighet till patienter med instabil eller livshotande kardiovaskulär sjukdom.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion som behandlas med Trelegy Ellipta ska övervakas avseende systemiska kortikosteroidrelaterade biverkningar (se avsnitt 5.2).

Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan uppträda med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser som ordineras för längre perioder. Sannolikheten för dessa effekter är dock betydligt mindre än med orala kortikosteroider.

Synrubbning

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

Samtidiga sjukdomar

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

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

Antikolinerg effekt

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

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Trelegy Ellipta till patienter med urinretention eller riskfaktorer för urinretention, t.ex. benign prostatahypertrofi. Fall av akut urinretention har observerats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Hypokalemi

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

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

Hyperglykemi

Hos vissa patienter kan beta₂-adrenerga agonister orsaka övergående hyperglykemi. I kliniska studier med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol i rekommenderad terapeutisk dos observerades inga kliniskt relevanta effekter på plasmaglukos. Det har förekommit rapporter om förhöjda blodglukosnivåer hos diabetespatienter som har behandlats med flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol. Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med diabetes mellitus i anamnesen (se avsnitt 4.8). När diabetespatienter påbörjar behandling med Trelegy Ellipta ska plasmaglukos övervakas noggrannare.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Interaktion med betablockerare

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

Interaktion med CYP3A4-hämmare

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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. läkemedel som innehåller ketokonazol, ritonavir, kobicistat) eftersom det finns en risk för ökad systemisk exponering för både flutikasonfuroat och vilanterol, vilket kan leda till en ökad potential för biverkningar.

Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. En studie med upprepad dosering utfördes på friska försökspersoner med kombinationen flutikasonfuroat/vilanterol (184/22 mikrogram) och ketokonazol (400 milligram, en potent CYP3A4-hämmare). Samtidig administrering ökade genomsnittlig $AUC_{(0-24)}$ och C_{max} för flutikasonfuroat med 36 % respektive 33 %. Ökningen av flutikasonfuroatexponeringen var förknippad med en minskning av 0-24 timmars viktat genomsnittligt serumkortisol med 27 %. Samtidig administrering ökade genomsnittlig $AUC_{(0-24)}$ och C_{max} för vilanterol med 65 % respektive 22 %. Ökningen av vilanterolexponeringen hade inget samband med någon ökning av β_2 -agonistrelaterade systemiska effekter på hjärtfrekvens eller blodkalium.

Interaktion med CYP2D6-hämmare/CYP2D6-polymorfism

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

CYP2D6-hämmare eller när det ges till patienter med generell brist på CYP2D6 (dåliga metaboliserare).

Interaktion med P-glykoproteinhämmare

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

Andra långverkande muskarinantagonister och långverkande beta₂-adrenerga agonister

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

Hypokalemi

Samtidig hypokalemisk behandling med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka den möjliga

hypokalemiska effekten av beta₂-adrenerga agonister. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol på fertiliteten hos

människa. Djurstudier har inte visat någon effekt av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol på fertiliteten hos varken hanar eller honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats är nasofaryngit (7 %), huvudvärk (5 %) och övre luftvägsinfektion (2 %).

Tabell över biverkningar

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

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

Biverkningarna listas efter MedDRA:s klassificering av organsystem.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem | Biverkningar | Frekvens |
|------------------------------------|--|-----------------|
| Infektioner och infestationer | Pneumoni Övre luftvägsinfektion Bronkit Faryngit Rinit Sinuit Influensa Nasofaryngit Candidainfektion i munhåla och svalg Urinvägsinfektion | Vanliga |
| | Viral luftvägsinfektion | Mindre vanliga |
| Immunsystemsjukdomar | Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem, urtikaria och utslag | Sällsynta |
| Metabolism och nutrition | Hyperglykemi | Sällsynta |
| Psykiatriska sjukdomar | Oro/ångest | Sällsynta |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Vanliga |
| | Dysgeusi | Mindre vanliga |
| | Tremor | Sällsynta |
| Ögon | Dimsyn (se även avsnitt 4.4) Glaukom Ögonsmärta | Mindre vanliga |

| Organsystem | Biverkningar | Frekvens |
|---|--|----------------|
| | Ökat intraokulärt tryck | Sällsynta |
| Hjärtsjukdomar | Supraventrikulär takyarytmi Takykardi Förmaksflimmer | Mindre vanliga |
| | Palpitationer | Sällsynta |
| Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar | Hosta Orofaryngeal smärta | Vanliga |
| | Dysfoni | Mindre vanliga |
| Magtarmkanalen | Förstoppning | Vanliga |
| | Muntorrhet | Mindre vanliga |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Artralgi Ryggvärk | Vanliga |
| | Frakturer | Mindre vanliga |
| | Muskelspasmer | Sällsynta |
| Njur- och urinvägssjukdomar | Urinretention Dysuri | Sällsynta |

Beskrivning av valda biverkningar

Pneumoni

Hos totalt 1 810 patienter med framskriden KOL (genomsnittlig FEV₁ efter bronkdilaterare 45 % av förväntat värde, standardavvikelse (SD) 13 %), varav 65 % hade haft en måttlig/svår KOL-exacerbation under året före inskrivning i studien (FULFIL; CTT116853), rapporterades en högre incidens av pneumoni fram till vecka 24 i

den grupp som fick Trelegy Ellipta (20 patienter, 2 %) än i den grupp som fick budesonid/formoterol (7 patienter, <1 %). Pneumoni som krävde sjukhusinläggning drabbade 1 % av patienterna som fick Trelegy Ellipta och <1 % av patienterna som fick budesonid/formoterol, fram till vecka 24. Ett dödligt fall av pneumoni rapporterades hos en patient som fick Trelegy Ellipta. I den delgrupp med 430 patienter som behandlades i upp till 52 veckor var den rapporterade incidensen av pneumoni 2 % både i den grupp som fick Trelegy Ellipta och i den grupp som fick budesonid/formoterol. Incidensen av pneumoni med Trelegy Ellipta är jämförbar med den som har observerats hos patienter som fått flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI) 100/25 i kliniska studier av FF/VI vid KOL.

I en 52-veckorsstudie med totalt 10 355 patienter med KOL och en anamnes med måttliga eller svåra exacerbationer under de föregående 12 månaderna (genomsnittlig FEV₁ efter bronkdilaterare vid screening 46 % av förväntat, SD 15 %) (IMPACT; CTT116855), var incidensen av pneumoni 8 % (317 patienter) för Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patienter) för flutikasonfuroat/vilanterol (n = 4 134) och 5 % (97 patienter) för umeklidinium/vilanterol (n = 2 070). Fatal pneumoni inträffade hos 12 av 4 151 patienter (3,5 per 1 000 patientår) som fick Trelegy Ellipta, 5 av 4 134 patienter (1,7 per 1 000 patientår) som fick flutikasonfuroat/vilanterol och 5 av 2 070 (2,9 per 1 000 patientår) patienter som fick umeklidinium/vilanterol.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Flutikasonfuroat

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

Umeklidinium

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

Vilanterol

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

Farmakodynamisk effekt

Hjärtats elektrofysiologi

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

IMPACT (CTT116855) var en 52-veckorsstudie (N=10 355) som jämförde Trelegy Ellipta (92/55/22 mikrogram) med flutikasonfuroat/vilanterol 92/22 mikrogram (FF/VI) och umeclidinium/vilanterol 55/22 mikrogram (UMEC/VI). Vid screening en var genomsnittlig förväntad procentuell FEV₁ efter

bronkdilaterare 46 % och över 99 % av patienterna hade haft en eller flera måttliga eller svåra exacerbationer under det senaste året.

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

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

Lungfunktion

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

Tabell 1. Resultat avseende lungfunktion i FULFIL

| | Trelegy Ellipta (N= 911) | BUD/FOR (N=899) | Behandlingskillnad (95 % CI) |
|---|---|----------------------------------|---|
| | | | Jämförelse med BUD/FOR |
| Dal- FEV_1 (l) vecka 24, förändring av LS-medelvärdet från baslinjen (SE) ^a | 0,142 (0,0083) | -0,029 (0,0085) | 0,171 0,148; 0,194 |

FEV_1 =forcerad utandningsvolym under 1 sekund; l=liter;

LS=minsta kvadrat-;

SE= standardfel, N=antal i intent-to-treat-populationen; CI= konfidensintervall,

^a Statistiskt signifikant behandlingsskillnad för FF/UMEC/VI jämfört med BUD/FOR observerades även vid andra tidpunkter (vecka 2, 4 och 12).

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

Tabell 2 - Resultat avseende lungfunktion i IMPACT

| | Trelegy (N = 4 151) | FF/VI (N = 4 134) | UMEC/VI (N = 2 070) | Behandlingskillnad 95 % CI |
|--|--|--|--|---|
| | | | | |

| | | | | Jämförelse av Trelegy och FF/VI | Jämförelse av Trelegy och UMEC/VI |
|--|------------------|-------------------|------------------|---------------------------------------|--|
| Dal-FEV ₁ (l) vecka 52, förändring av LS-medelv ärdet från baslinjen (SE) ^a | 0,094 (0,004) | -0,003 (0,004) | 0,040 (0,006) | 0,097 0,085; 0,109 | 0,054 0,039; 0,069 |

FEV₁ = forcerad utandningsvolym under 1 sekund; l= liter;

LS=minsta kvadrat-; SE=standardfel; N= antal i
intent-to-treat-populationen; CI= konfidensintervall;

^a Statistiskt signifikanta behandlingsskillnader för FF/UMEC/VI vs.
FF/VI och FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI observerades även vid andra
tidpunkter (vecka 4, 16, 28 och 40).

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

Exacerbationer

I IMPACT, som pågick i 52 veckor, minskade Trelegy
Ellipta signifikant ($p < 0,001$) den årliga frekvensen av
måttliga/svåra exacerbationer med 15 % (95 % CI:10; 20) jämfört

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

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

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

Hälsorelaterad livskvalitet

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

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

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

Symtomlindring

Andfåddhet mättes med Transition Dyspnoea Index (TDI) focal score vecka 24 i FULFIL och vecka 52 i IMPACT (en undergrupp av patienter, $n = 5\ 058$). I FULFIL var andelen som svarade på behandlingen enligt TDI (definierat som minst 1 enhet) signifikant högre ($p < 0,001$) för Trelegy Ellipta än för BUD/FOR (61 % resp. 51 %; OR 1,61; 95 % CI: 1,33; 1,95). Även i IMPACT var andelen som svarade på behandling signifikant högre ($p < 0,001$) för Trelegy Ellipta (36 %) än för FF/VI (29 %; OR 1,36; 95 % CI: 1,19; 1,55) och UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95 % CI: 1,13; 1,57).

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

Användning av kortverkande läkemedel ("rescue")

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

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

Nattliga uppvaknanden

I IMPACT minskade Trelegy Ellipta signifikant det genomsnittliga antalet uppvaknanden nattetid på grund av KOL jämfört med FF/VI ($-0,05$; 95 % CI: $-0,08$; $-0,01$; $p = 0,005$) och med UMEC/VI ($-0,10$; 95 % CI:

$-0,14$; $-0,05$; $p < 0,001$) vecka 49 till 52. Signifikanta minskningar observerades under alla andra tidsperioder för UMEC/VI ($p < 0,001$) och för alla tidsperioder utom två för FF/VI ($p \leq 0,021$).

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

Flutikasonfuroat

Efter inhalation av flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol hos friska försökspersoner inträffade C_{max} för flutikasonfuroat efter 15

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

Umeklidinium

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

Vilanterol

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

Distribution

Flutikasonfuroat

Efter intravenös dosering av flutikasonfuroat till friska frivilliga försökspersoner var genomsnittlig distributionsvolym vid steady

state 661 liter. Flutikasonfuroat har låg bindning till röda blodkroppar. *In vitro* var proteinbindningsgraden för flutikasonfuroat i human plasma hög, i genomsnitt >99,6 %.

Umeklidinium

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

Vilanterol

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

Metabolism

Flutikasonfuroat

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

Umeklidinium

In vitro-studier visade att umeklidinium främst metaboliseras av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) och är substrat för transportproteinet P-gp. Umeklidinium metaboliseras främst via oxidativa vägar

(hydroxylering, O-dealkylering) följt av konjugering (glukoronidering etc.), vilket resulterar i en rad metaboliter med antingen minskad farmakologisk aktivitet eller för vilka den farmakologiska aktiviteten inte har fastställts. Den systemiska exponeringen för metaboliterna är låg.

Vilanterol

In vitro-studier visade att vilanterol främst metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat för transportproteinet P-gp. Vilanterol metaboliseras främst genom O-dealkylering till flera olika metaboliter med betydligt reducerad β_1 - och β_2 -agonistisk verkan. Metabola plasmaprofiler efter peroral administrering av vilanterol i en studie på människa med radiomärkta substanser visade på hög första passage-metabolism. Den systemiska exponeringen för metaboliterna är låg.

Eliminering

Flutikasonfuroat

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

Umeklidinium

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

Vilanterol

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Effekterna av hemodialys har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Andra särskilda populationer

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Farmakologiska och toxikologiska effekter som sågs med flutikasonfuroat, umeklidinium eller vilanterol i icke-kliniska studier var de som typiskt förknippas med glukokortikoider, muskarinreceptorantagonister eller beta₂-receptoragonister.

Administrering av kombinationen flutikasonfuroat, umeklidinium och vilanterol till hund ledde inte till några nya, signifikanta toxiciteter eller någon kraftigare exacerbation av förväntade fynd associerade med enbart flutikasonfuroat, umeklidinium eller vilanterol.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Flutikasonfuroat

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

Umeklidinium

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

Vilanterol

Vilanterol (som alfa-fenylcinnamat) och trifenylättiksyra var inte gentoxiska, vilket tyder på att vilanterol (som trifenatat) inte utgör någon gentoxisk risk för människa. I överensstämmelse med resultaten för andra beta₂-agonister, orsakade vilanteroltrifenatat i

studier av livslång inhalation proliferativa effekter på fortplantningsorganen hos råtta och mus av honkön samt på hypofysen hos råtta. Ingen ökad tumörincidens observerades hos råtta eller mus vid exponeringar som, baserat på AUC, var 0,9 respektive 22 gånger högre än den kliniska exponeringen hos människa vid en daglig dos på 22 mikrogram vilanterol.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

Flutikasonfuroat

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

Umeklidinium

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

Vilanterol

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter att tråget öppnats: 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Förpackningsstorlekar innehållande 1 inhalator med 14 eller 30 doser.

Multipelförpackning innehållande 90 (3 inhalatorer om 30) doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

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

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

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

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

Man kan inte av misstag ta en extra dos eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1236/001

EU/1/17/1236/002

EU/1/17/1236/003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 15 november 2017

Förnyat godkännande: 15 juli 2022

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-13