

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trelegу Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) 92 микрограма флутиказон фуроат (fluticasone furoate), 65 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide), еквивалентно на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 100 микрограма флутиказон фуроат, 74,2 микрограма умеклидиниев бромид, еквивалентно на 62,5 микрограма умеклидиниум и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка освободена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран (прах за инхалация)

Бял прах в светлосив инхалатор (Ellipta) с бежов капак на мундщука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trelegу Ellipta е показан за поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), които са незадоволително лекувани с комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ β 2-агонист или с комбинация от дългодействащ β 2-агонист и дългодействащ мускаринов антагонист (за ефекти върху контрола на симптомите и предотвратяване на екзацербации вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната и максимална доза е една инхалация с Trelegу Ellipta 92/55/22 микрограма веднъж дневно, по едно и също време всеки ден.

Ако е пропуснат прием на доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен чернодробно увреждане. Trelegy Ellipta трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Trelegy Ellipta в педиатричната популация (възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

Trelegy Ellipta е само за инхалаторно приложение.

Инструкции за употреба:

Инструкциите по-долу за 30-дозовия (количество за 30 дни) инхалатор Ellipta, се отнасят и за 14-дозовия (количество за 14 дни) инхалатор Ellipta.

а) Подготовка на доза

Отворете капака, когато сте готови за прием на доза. Инхалаторът не трябва да се разклаща.

Плъзнете капака надолу докрай, докато се чуе „щрак“. Лекарственият продукт сега е готов за инхалиране.

За потвърждение, броячът на дозите отброява с 1 по-малко. Ако броячът на дозите не отброи надолу, когато се чуе „щрак“, инхалаторът няма да освободи доза и трябва да се занесе обратно на фармацевта за съвет.

б) Как да се инхалира лекарственият продукт

Инхалаторът трябва да се държи далеч от устата, докато се издишва доколкото е възможно, но не трябва да се издишва в инхалатора.

Мундшукът трябва да се постави между устните, след което устните трябва да се затворят плътно около него. По време на употреба отворите за въздух не трябва да се блокират с пръсти.

- Инхалира се с едно продължително, равномерно и дълбоко вдишване. Дъхът трябва да се задържи, колкото е възможно (най-малко 3-4 секунди).
- Отстранете инхалатора от устата.

- Издишайте бавно и спокойно.

Възможно е да не усетите вкуса или самото лекарство, дори когато използвате инхалатора правилно.

Мундшукът на инхалатора може да се почисти като се използва суха кърпа, преди да се затвори капака.

в) Затворете инхалатора и изплакнете устата

Плъзнете капака нагоре, докдето може, за да се покрие мундшука.

След като сте използвали инхалатора, изплакнете устата с вода, без да я гълтате.

Това ще намали вероятността за развитие на възпаление в устата или гърлото като нежелани реакции.

За допълнителни инструкции относно работа с устройството, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Trelegy Ellipta не трябва да се прилага при пациенти с астма, тъй като не е проучван при тази популация пациенти.

Не се прилага при остри състояния

Липсват клинични данни, които да подкрепят употребата на Trelegy Ellipta за лечение на остри епизоди на бронхоспазъм или за лечение на остра екзацербация на ХОББ (т.е. като животоспасяваща терапия).

Влошаване на заболяването

Увеличаването на употребата на краткочействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите може да показва, че контролът на заболяването се влошава. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечение с Trelegy Ellipta, трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на схемата за лечение на ХОББ.

Пациентите не трябва да прекъсват лечението с Trelegy Ellipta без лекарски контрол, тъй като след прекъсването симптомите могат да се появят отново.

Парадоксален бронхоспазъм

Приложението на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол може да предизвика парадоксален бронхоспазъм с внезапно хриптене и задух след прием на доза и може да бъде животозастрашаващо. Лечението с Trelegy Ellipta трябва незабавно да се преустанови, ако се появи парадоксален бронхоспазъм. Трябва да се направи оценка на състоянието на пациента и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Сърдечносъдови ефекти

Сърдечносъдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене и тахикардия, могат да се наблюдават след приложение на антагонисти на мускариновите рецептори и симпатикомиметици, включително умеклидиниум и вилантерол, респективно. Следователно Trelegy Ellipta трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нестабилно или животозастрашаващо сърдечносъдово заболяване.

Пациенти с чернодробно увреждане

Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, приемащи Trelegy Ellipta, трябва да се проследяват за системни нежелани реакции, свързани с употребата на кортикостероиди (вж. точка 5.2).

Системни реакции, свързани с употреба на кортикостероиди

При всеки инхалаторен кортикостероид, по-специално при прием на високи дози за продължителни периоди от време, е възможно да се появят системни реакции. Появата на тези реакции е много по-малко вероятна, отколкото при пероралните кортикостероиди.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Съпътстващи заболявания

Trelegy Ellipta трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с конвулсивни нарушения или тиреотоксикоза, както и при пациенти, които имат необичайна реактивност към бета₂-адренергични агонисти.

Trelegy Ellipta трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с белодробна туберкулоза или при пациенти с хронични или нелекувани инфекции.

Антихолинергична активност

Trelegy Ellipta трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тясноъгълна глаукома или задържане на урина. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на остра тясноъгълна глаукома, както и че следва да прекратят употребата на Trelegy Ellipta и незабавно да се свържат със своя лекар, ако развият някой от тези признаци или симптоми.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдава се повишена честота на пневмония, включително пневмония, налагаща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които приемат инхалаторни кортикостероиди. Има данни за повишен риск от пневмония при повишаване на дозата стероид, но това не се демонстрира убедително в рамките на всички проучвания.

Липсва убедително клинично доказателство за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти, относно големината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да бъдат наблюдателни за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се препокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

Хипокалиемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат значима хипокалиемия, което потенциално може да предизвика нежелани сърдечно-съдови ефекти. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на добавки.

В хода на клиничните проучвания при прилагане на Trelegy Ellipta с препоръчителната терапевтична доза, не са наблюдавани клинично значими ефекти на хипокалиемия. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Trelegy Ellipta се прилага с други лекарствени продукти, които също имат потенциал да предизвикат хипокалиемия (вж. точка 4.5).

Хипергликемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат преходна хипергликемия. В хода на клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими ефекти върху плазмената глюкоза при прилагане на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол с препоръчителната терапевтична доза. Съобщени са случаи на повишаване на нивата на кръвната захар при пациенти с диабет, лекувани с флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол и това трябва да се има предвид при предписване на лекарството на пациенти с анамнеза за захарен диабет. При започване на лечение с Trelegy Ellipta, нивата на плазмената глюкоза трябва да се проследяват по-внимателно при пациенти с диабет.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол при клинични дози, се считат за малко вероятни, поради ниските плазмени концентрации, които се достигат след инхалаторно прилагане.

Взаимодействие с бета-блокери

Бета₂-адренергичните блокери могат да отслабят или да антагонизират ефекта на бета₂-адренергичните агонисти, като вилантерол. При необходимост от бета-блокери трябва да се обмисли приложението на кардиоселективни бета-блокери, но трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременното приложение на неселективни и селективни бета-блокери.

Взаимодействие с СYP3A4 инхибитори

Флутиказон фуроат и вилантерол се очистват бързо чрез екстензивен метаболизъм при първо преминаване, медиран от ензима СYP3A4.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение с мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, ритонавир, продукти, съдържащи кобицистат), тъй като съществува възможност за повишаване на системната експозиция както на флутиказон фуроат, така и на вилантерол, което може да повиши възможността за поява на нежелани реакции. Едновременно приложение трябва да се избягва, освен ако ползата надвишава повишения риск от системни нежелани реакции, свързани с употребата на кортикостероиди, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни нежелани реакции, свързани с употребата на кортикостероиди. Проведено е проучване с повтарящи се дози при здрави участници с комбинацията флутиказон фуроат/вилантерол (184/22 микрограма) и кетоконазол (400 милиграма, мощен CYP3A4 инхибитор). Едновременното приложение повишава средните стойности на AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} на флутиказон фуроат, съответно с 36 % и 33 %. Повишаването на експозицията на флутиказон фуроат се свързва с 27 % намаление на 0-24-часовия претеглен среден серумен кортизол. Едновременното приложение повишава средните стойности на AUC_(0-t) и C_{max} на вилантерол съответно с 65 % и 22 %. Повишаването на експозицията на вилантерол не се свързва с увеличаване на системните ефекти на бета₂-агонистите върху сърдечната честота или нивата на калия в кръвта.

Взаимодействие с CYP2D6 инхибитори/CYP2D6 полиморфизъм

Умеклидиниум е субстрат на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокинетиката на умеклидиниум в стационарно състояние е оценена при здрави доброволци с липса на CYP2D6 (слаби метаболитатори). Не е наблюдаван ефект върху AUC или C_{max} на умеклидиниум при 8-кратно по-висока доза от терапевтичната. Наблюдавано е повишаване на AUC на умеклидиниум с приблизително 1,3 пъти при 16-кратно по-висока доза, без ефект върху C_{max} на умеклидиниум. Въз основа на степента на тези промени, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие при едновременно приложение на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол с CYP2D6 инхибитори или при приложение при пациенти с генетичен дефицит на CYP2D6 активност (слаби метаболитатори).

Взаимодействие с инхибитори на P-глицопротеин

Флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол са субстрати на P-глицопротеиновия транспортер (P-gp). Ефектът на умерения P-gp инхибитор верапамил (240 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на умеклидиниум и вилантерол в стационарно състояние е оценен при здрави доброволци. Не е наблюдаван ефект на верапамил върху C_{max} на умеклидиниум или вилантерол. Наблюдавано е повишаване на AUC на умеклидиниум с приблизително 1,4 пъти, без ефект върху AUC на вилантерол. Въз основа на степента на тези промени, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие при едновременно приложение на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол с P-gp инхибитори. Не са провеждани клинични фармакологични проучвания със специфичен P-gp инхибитор и флутиказон фуроат.

Други дългодействащи антимукаринови и дългодействащи бета₂-адренергични агонисти

Едновременното приложение на Trelegy Ellipta с други дългодействащи мукаринови антагонисти или дългодействащи бета₂-адренергични агонисти не е проучвано и не се препоръчва, тъй като може да повиши възможността за поява на нежелани реакции (вж. точка 4.8 и точка 4.9).

Хипокалиемия

Едновременно хипокалиемично лечение с метилксантинови производни, стероиди или диуретици, които не съхраняват калий може да потенцира възможния хипокалиемичен ефект на бета₂-адренергичните агонисти, поради което приложението им трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при експозиции, които не са клинично значими (вж. точка 5.3).

Trelegy Ellipta при бременни жени трябва да се прилага само, ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали флутиказон фуроат, умеклидиниум, вилантерол или техни метаболити се екскретират в кърмата. Обаче други кортикостероиди, мускаринови антагонисти и бета₂-адренергични агонисти, се откриват в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Trelegy Ellipta, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол върху фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват ефекти на флутиказон фуроат, умеклидиниум или вилантерол върху мъжката или женската фертилност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при Trelegy Ellipta са назофарингит (7 %), главоболие (5 %) и инфекция на горните дихателни пътища (2 %).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на Trelegy Ellipta се основава на три клинични проучвания фаза III.

Първото проучване включва данни за безопасност от 911 пациенти с ХОББ, приемали флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол 92/55/22 микрограма веднъж дневно в продължение на 24 седмици, от които 210 пациенти са приемали флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол 92/55/22 микрограма веднъж дневно в продължение на 52 седмици, с активен сравнителен продукт (проучване СТТ116853, FULFIL).

Второто проучване включва данни за безопасност от 527 пациенти с ХОББ, приемали флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол (92/55/22 микрограма) и 528 пациенти с ХОББ, приемали флутиказон фуроат/вилантерол (92/22 микрограма) + умеклидиниум (55 микрограма) веднъж дневно в продължение на 24 седмици (проучване 200812).

Третото проучване включва данни за безопасност от 4 151 пациенти с ХОББ, приемали флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол 92/55/22 микрограма веднъж дневно в продължение на 52 седмици, с два активни сравнителни продукта (проучване СТТ116855, IMPACT).

При разлика в честотите на нежеланите реакции в отделните проучвания, по-долу е посочена по-високата честота.

Нежеланите реакции, установени по време на тези клинични изпитвания, са изброени съгласно MedDRA по системо-органен клас.

Честотата на нежеланите реакции е определена, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония Инфекция на горните дихателни пътища Бронхит Фарингит Ринит Синузит Грип Назофарингит Кандидоза на устата и гърлото Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Вирусна инфекция на дихателните пътища	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. точка 4.4)	Неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Суправентрикуларна тахиаритмия Тахикардия Предсърдно мъждене	Нечести
	Кашлица Орофарингеална болка	
Стомашно-чревни нарушения	Дисфония	Нечести
	Запек Сухота в устата	Чести Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Болка в гърба	Чести
	Фрактури	

Описание на избрани нежелани реакции

Пневмония

При общо 1810 пациенти с напреднала ХОББ (среден предвиден пост-бронходилататорен скринингов ФЕО₁ 45 %, стандартно отклонение (SD) 13 %), 65 % от които са имали умерена/тежка екзацербация на ХОББ през годината преди включване в проучването (проучване СТТ116853), е установена по-висока честота на събития на пневмония, съобщени до 24-та седмица, при пациенти, приемащи Trelegy Ellipta (20 пациенти, 2 %), отколкото при пациенти, приемащи будезонид/формотерол (7 пациенти, < 1 %). Пневмония, която изисква хоспитализация, настъпва при 1 % от пациентите, приемащи Trelegy Ellipta и при < 1 % от пациентите, приемащи будезонид/формотерол до 24-та седмица. Един случай на пневмония с летален изход е съобщен при пациент, който е приемал Trelegy Ellipta. В подгрупата от 430 пациенти, лекувани в продължение на до 52 седмици, честотата на събития на пневмония, съобщена в двете рамена, приемали Trelegy Ellipta и будезонид/формотерол, е равна на 2 %.

Честотата на пневмония с Trelegу Ellipta е сравнима с тази, наблюдавана в клиничните проучвания на FF/VI при ХОББ в рамките на флутиказон фуруат/вилантерол (FF/VI) 100/25.

В 52-седмично проучване с общо 10 355 пациенти с ХОББ и анамнеза за умерени или тежки екзацербации през предходните 12 месеца (среден предвиден пост-бронходилаторен скринингов ФЕО₁ 46 %, SD 15 %) (проучване СТТ116855), честотата на пневмония е 8% (317 пациенти) за Trelegу Ellipta (n = 4 151), 7% (292 участници) за флутиказон фуруат/вилантерол (n = 4 134) и 5% (97 участници) за умеклидиниум/вилантерол (n = 2 070). Пневмония с летален изход е настъпила при 12 от 4 151 пациенти (3,5 на 1 000 пациенто-години), приемали Trelegу Ellipta, при 5 от 4 134 пациенти (1,7 на 1 000 пациенто-години), приемали флутиказон фуруат/вилантерол, и при 5 от 2 070 пациенти (2,9 на 1 000 пациенто-години), приемали умеклидиниум/вилантерол.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането на лекарствения продукт вероятно ще причини признаци, симптоми или нежелани реакции, дължащи се на фармакологичните действия на отделните компоненти (напр. синдром на Cushing, къшингоидни черти, адренална супресия, намаляване на костната минерална плътност, сухота в устата, нарушения в зрителната акомодация, тахикардия, аритмии, тремор, главоболие, палпитации, гадене, хипергликемия и хипокалиемия).

Липсва специфично лечение при предозиране с Trelegу Ellipta. В случай на предозиране пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно проследяване при необходимост.

Кардиоселективна бета-блокада трябва да се обмисли само при задълбочаващи се ефекти от предозиране с вилантерол, които са клинично обезпокоителни и които не се повлияват от поддържащи мерки. Кардиоселективни бета-блокиращи лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за бронхоспазъм.

Последващото лечение трябва да бъде според клиничните показания или както се препоръчва от националния център по отравяния, при наличие на такъв център.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с антихолинергични средства, включително тройни комбинации с кортикостероиди, АТС код: R03AL08.

Механизъм на действие

Флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол е комбинация от инхалаторен синтетичен кортикостероид, дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист и дългодействащ бета₂-адренергичен агонист (ICS/LAMA/LABA). След инхалиране през устата умеклидиниум и вилантерол действат локално върху въздухоносните пътища, като предизвикват бронходилатация чрез отделни механизми, а флутиказон фуроат намалява възпалението.

Флутиказон фуроат

Флутиказон фуроат е кортикостероид с мощно противовъзпалително действие. Не е известен точният механизъм, чрез който флутиказон фуроат повлиява симптомите на ХОББ. Установено е, че кортикостероидите имат широк спектър на действие върху много видове клетки (напр. еозинофили, макрофаги, лимфоцити) и медиатори (напр. цитокини и хемокини), участващи във възпалителния процес.

Умеклидиниум

Умеклидиниум е дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист (наричан също антихолинергично средство). Умеклидиниум проявява своята бронходилататорна активност чрез конкурентно инхибиране на свързването на ацетилхолин с мускариновите рецептори в гладките мускули на въздухоносните пътища. Той показва бавна обратимост на действието при човешкия МЗ мускаринов рецепторен подтип *in vitro* и дълга продължителност на действие *in vivo*, когато се прилага директно в белите дробове при предклинични модели.

Вилантерол

Вилантерол е селективен дългодействащ бета₂-адренергичен рецепторен агонист (LABA). Фармакологичните ефекти на бета₂-адренергичните агонисти, включително вилантерол, се дължат, най-малкото частично, на стимулиране на интрацелуларната аденилатциклаза, ензимът, който катализира превръщането на аденозин трифосфат (АТФ) до цикличен-3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ предизвикват релаксация на бронхиалната гладка мускулатура и инхибиране на освобождаването на медиатори на свръхчувствителност от бърз тип от клетките, особено от мастоцитите.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол върху QT интервала не е оценяван в цялостно проучване на QT (TQT). В хода на TQT проучвания за FF/VI и умеклидиниум/вилантерол (UMEC/VI) не са установени клинично значими ефекти върху QT интервала при клинични дози на FF, UMEC и VI.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху QTc интервала при преглед на централно разчетени ЕКГ от 911 участници с ХОББ, с експозиция на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол в продължение на период до 24 седмици, или в подгрупата от 210 участници, с експозиция в продължение на период до 52 седмици.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма), прилаган веднъж дневно, е оценена при пациенти с клинична диагноза ХОББ в две проучвания с активна контрола и в едно неинferиорно проучване. И трите проучвания са многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, с изискване пациентите да са симптоми със скор ≥ 10 на теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test, CAT) и да са били на ежедневна поддържаща терапия за ХОББ в продължение на най-малко три месеца преди включване в проучването.

FULFIL (СТТ116853) е 24-седмично проучване (N=1 810), с продължение до 52 седмици в подгрупа от участници (n=430), в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с будезонид/формотерол 400/12 микрограма (BUD/FOR), прилагани два пъти дневно. При скрининга средният предвиден пост-бронходилаторен ФЕО₁ е 45 % и 65 % от пациентите съобщават за анамнеза за една или повече умерени/тежки екзацербации през изминалата година.

ИМПАКТ (СТТ116855) е 52-седмично проучване (N=10 355), в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с флутиказон фуроат/вилантерол 92/22 микрограма (FF/VI) и умеклидиниум/вилантерол 55/22 микрограма (UMEC/VI). При скрининга средният предвиден пост-бронходилаторен ФЕО₁ е 46 % и над 99 % от пациентите съобщават за анамнеза за една или повече умерени/тежки екзацербации през изминалата година.

Най-често съобщаваните лекарства за ХОББ при включване в проучванията FULFIL и ИМПАКТ, са ICS +LABA+LAMA (съответно 28%, 34%), ICS+LABA (съответно 29%, 26%), LAMA+LABA (съответно 10%, 8%) и LAMA (съответно 9%, 7%). Тези пациенти може да са приемали и други лекарства за ХОББ (напр. муколитичи или левкотриенови рецепторни антагонисти).

Проучване 200812 е 24-седмично, неинфериорно проучване (N=1 055), в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с FF/VI (92/22 микрограма) + UMEC (55 микрограма), прилагани едновременно веднъж дневно в различни инхалатори, при пациенти с анамнеза за умерени или тежки екзацербации през предходните 12 месеца.

Белодробна функция

В проучването FULFIL бронходилаторните ефекти на Trelegy Ellipta се проявяват на първия ден от лечението и се поддържат през 24-седмичния период на лечение (средните промени от изходното ниво на ФЕО₁ са 90-222 ml на ден 1 и 160-339 ml на седмица 24). Trelegy Ellipta значимо подобрява ($p<0,001$) белодробната функция (определено чрез средната промяна на преддозовата стойност на ФЕО₁ от изходно ниво на седмица 24) (вж. Таблица 1) и подобрението се запазва в подгрупата от пациенти, които продължават лечението до седмица 52.

Таблица 1. Крайна точка за белодробната функция в FULFIL

	Trelegy Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Разлика в лечението (95% CI)
			Сравнение с BUD/FOR
Преддозов ФЕО ₁ (l) на седмица 24, LS средна промяна от изходно ниво (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

ФЕО₁=форсиран експираторен обем за 1 секунда; l=литри; LS=най-малките квадрати; SE=стандартна грешка; N=брой в intent-to-treat популацията; CI=доверителен интервал, ^a Статистически значима разлика в лечението с FF/UMEC/VI спрямо BUD/FOR е наблюдавана също и в другите времеви точки за оценка (седмици 2, 4 и 12).

В проучването ИМПАКТ Trelegy Ellipta значимо подобрява ($p<0,001$) белодробната функция в сравнение с FF/VI и UMEC/VI за период от 52 седмици (вж. Таблица 2).

Таблица 2 – Крайна точка за белодробната функция в IMPACT

	Trelegly Ellipta (N=4 151)	FF/VI (N=4 134)	UMEC/VI (N=2 070)	Разлика в лечението 95% CI	
				Сравнение Trelegly спрямо FF/VI	Сравнение Trelegly спрямо UMEC/VI
Преддозов ФЕО ₁ (l) на седмица 52, LS средна промяна от изходно ниво (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

ФЕО₁=форсиран експираторен обем за 1 секунда; l=литри; LS=най-малките квадрати; SE=стандартна грешка; N=брой в intent-to-treat популацията; CI=доверителен интервал; ^a Статистически значими разлики в лечението с FF/UMEC/VI спрямо FF/VI и с FF/UMEC/VI спрямо UMEC/VI, са наблюдавани също и в другите времеви точки за оценка (седмици 4, 16, 28 и 40).

В проучване 200812 Trelegly Ellipta има не по-малка ефикасност в сравнение с FF/VI+UMEC, прилагани едновременно в два инхалатора, с подобрение от изходното ниво на преддозов ФЕО₁ на седмица 24. Предварително определената граница на неинфериорност е 50 ml.

Екзацербации

В проучването IMPACT, за 52 седмици, Trelegly Ellipta значимо намалява ($p < 0,001$) годишната честота на умерените/тежките екзацербации с 15% (95% CI: 10, 20) в сравнение с FF/VI (честота; 0,91 спрямо 1,07 събития на пациенто-година), и с 25% (95% CI: 19, 30) в сравнение с UMEC/VI (честота; 0,91 спрямо 1,21 събития на пациенто-година). В проучването FULFIL, въз основа на данни от 24 седмици, Trelegly Ellipta значимо намалява ($p = 0,002$) годишната честота на умерените/тежките екзацербации с 35% (95% CI: 14, 51) в сравнение с BUD/FOR.

В проучването IMPACT Trelegly Ellipta удължава времето до първа умерена/тежка екзацербация и значимо понижава ($p < 0,001$) риска от умерена/тежка екзацербация, измерено чрез времето до първа екзацербация, в сравнение както с FF/VI (14,8%; 95% CI: 9,3, 19,9), така и с UMEC/VI (16,0%; 95% CI: 9,4, 22,1). В проучването FULFIL Trelegly Ellipta значимо понижава риска от умерена/тежка екзацербация в сравнение с BUD/FOR за 24 седмици (33%; 95% CI: 12, 48; $p = 0,004$).

В проучването IMPACT лечението с Trelegly Ellipta намалява годишната честота на тежки екзацербации (т.е. изискващи хоспитализация или водещи до смърт) с 13% в сравнение с FF/VI (95% CI: -1, 24; $p = 0,064$). Лечението с Trelegly Ellipta значимо намалява годишната честота на тежки екзацербации с 34% в сравнение с UMEC/VI (95% CI: 22, 44; $p < 0,001$).

Свързано със здравето качество на живот

Trelegly Ellipta значимо подобрява ($p < 0,001$) свързаното със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life) (оценено чрез общия скор на Респираторния въпросник на университета „St George“ (St George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ)), както в проучването FULFIL (седмица 24) в сравнение с BUD/FOR (-2,2 единици; 95% CI: -3,5, -1,0), така и в проучването IMPACT (седмица 52) в сравнение с FF/VI (-1,8 единици; 95% CI: -2,4, -1,1) и UMEC/VI (-1,8 единици; 95% CI: -2,6, -1,0).

По-висок процент от пациентите, приемали Trelegly Ellipta, отговарят с клинично значимо подобрение в общия скор на SGRQ в проучването FULFIL на седмица 24, в сравнение с BUD/FOR (съответно 50% и 41%), съотношение на шансовете на отговор спрямо без отговор (OR) (1,41; 95% CI: 1,16, 1,70), и в проучването IMPACT на седмица 52, в сравнение с FF/VI и UMEC/VI (съответно 42%, 34% и 34%), OR спрямо FF/VI (1,41; 95% CI: 1,29, 1,55) и OR спрямо UMEC/VI (1,41; 95% CI: 1,26, 1,57); всички сравнения на лечението са статистически значими ($p < 0,001$).

В проучването FULFIL процентът на пациентите, които са отговорили на САТ (определено като 2 единици под изходното ниво или по-ниско) на седмица 24, е значимо по-висок ($p < 0,001$) при пациенти, лекувани с Trelegy Ellipta, в сравнение с BUD/FOR (53% спрямо 45%; OR 1,44; 95% CI: 1,19, 1,75). В проучването IMPACT процентът на пациентите, които са отговорили на САТ на седмица 52, е значимо по-висок ($p < 0,001$) при пациенти, лекувани с Trelegy Ellipta (42%), в сравнение с FF/VI (37%; OR 1,24; 95% CI: 1,14, 1,36) и UMES/VI (36%; OR 1,28; 95% CI: 1,15, 1,43).

Облекчаване на симптомите

Задух е измерван чрез фокалния скор на Индекса за транзиторна диспнея (Transition Dyspnoea Index, TDI) на седмица 24 в проучването FULFIL и на седмица 52 в проучването IMPACT (подгрупа от пациенти, $n=5\ 058$). В проучването FULFIL процентът на отговорили според TDI (определено като най-малко 1 единица) е значимо по-висок ($p < 0,001$) за Trelegy Ellipta, в сравнение с BUD/FOR (61% спрямо 51%; OR 1,61; 95% CI: 1,33, 1,95). В проучването IMPACT процентът на отговорили е също значимо по-висок ($p < 0,001$) за Trelegy Ellipta (36%), в сравнение с FF/VI (29%; OR 1,36; 95% CI: 1,19, 1,55) и UMES/VI (30%; OR 1,33; 95% CI: 1,13, 1,57).

В проучването FULFIL Trelegy Ellipta подобрява ежедневните симптоми на ХОББ, оценени по E-RS: общ скор на ХОББ, в сравнение с BUD/FOR (≥ 2 единици понижение спрямо изходно ниво). Процентът на отговорили през седмици 21-24 е значимо по-висок ($p < 0,001$) при пациенти, лекувани с Trelegy Ellipta, в сравнение с BUD/FOR (съответно 47% и 37%; OR 1,59; 95% CI: 1,30, 1,94).

Употреба на животоспасяващо лекарство

В проучването FULFIL Trelegy Ellipta значимо намалява ($p < 0,001$) употребата на животоспасяващо лекарство между седмици 1-24, в сравнение с BUD/FOR (разлика в лечението: -0,2 пъти на ден; 95% CI: -0,3, -0,1).

В проучването IMPACT Trelegy Ellipta значимо намалява ($p < 0,001$) употребата на животоспасяващо лекарство (пъти на ден) на всеки 4-седмичен времеви период, в сравнение с FF/VI и UMES/VI. На седмици 49-52, разликата в лечението е -0,28 (95% CI: -0,37, -0,19) в сравнение с FF/VI и -0,30 (95% CI: -0,41, -0,19) в сравнение с UMES/VI.

Събуждания през нощта

В проучването IMPACT Trelegy Ellipta статистически значимо намалява средния брой събуждания през нощта поради ХОББ, в сравнение с FF/VI (-0,05; 95% CI: -0,08, -0,01; $p=0,005$) и в сравнение с UMES/VI (-0,10; 95% CI: -0,14, -0,05; $p < 0,001$) на седмици 49 до 52. Значими намаления са наблюдавани във всички други времеви точки за UMES/VI ($p < 0,001$) и във всички, освен две, времеви точки за FF/VI ($p \leq 0,021$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trelegy Ellipta във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол са приложени в комбинация по инхалаторен път от един инхалатор при здрави участници, фармакокинетиката на всяка съставка е сходна с тази, наблюдавана, когато всяко активно вещество е приложено или като комбинация флутиказон фуроат/вилантерол, или като комбинация умеклидиниум/вилантерол, или като монотерапия с умеклидиниум.

Проведени са популационни ФК анализи на FF/UMEC/VI, като са използвани комбинирани ФК данни от три фаза III проучвания при 821 участници с ХОББ. Системните нива на лекарствата (C_{max} и AUC в стационарно състояние) на FF, UMEC и VI след приложение на FF/UMEC/VI в един инхалатор (тройна комбинация) са в обхвата на тези, наблюдавани след приложение на FF/VI + UMEC в два инхалатора, двойни комбинации (FF/VI и UMEC/VI), както и на индивидуални единични инхалатори (FF, UMEC и VI). Анализът на ковариати показва по-висок привиден клирънс на FF (42%) при сравнение на FF/VI с FF/UMEC/VI, но това не се счита за клинично значимо.

Абсорбция

Флутиказон фууроат

След инхалаторно приложение на флутиказон фууроат/умеклидиниум/вилантерол при здрави участници, C_{max} на флутиказон фууроат се достига на 15-та минута. Абсолютната бионаличност на флутиказон фууроат, когато се прилага като флутиказон фууроат/вилантерол чрез инхалиране, е 15,2 %, главно поради абсорбция на инхалираната част от дозата, доставена в белите дробове, като приносът от перорална абсорбция е пренебрежим. След многократно приложение на доза инхалаторен флутиказон фууроат/вилантерол, стационарно състояние се достига в рамките на 6 дни с до 1,6-кратна кумулация.

Умеклидиниум

След инхалаторно приложение на флутиказон фууроат/умеклидиниум/вилантерол при здрави участници, C_{max} на умеклидиниум се достига на 5-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалирания умеклидиниум е средно 13 %, с пренебрежим принос от перорална абсорбция. След многократно приложение на инхалаторен умеклидиниум, стационарно състояние се достига в рамките на 7 до 10 дни с 1,5 до 2-кратна кумулация.

Вилантерол

След инхалаторно приложение на флутиказон фууроат/умеклидиниум/вилантерол при здрави участници, C_{max} на вилантерол се достига на 7-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалирания вилантерол е 27 %, с пренебрежим принос от перорална абсорбция. След многократно приложение на инхалаторен умеклидиниум/вилантерол, стационарно състояние се достига в рамките на 6 дни с до 1,5-кратна кумулация.

Разпределение

Флутиказон фууроат

След интравенозно приложение на флутиказон фууроат при здрави доброволци, средният обем на разпределение в стационарно състояние е 661 литра. Флутиказон фууроат се свързва слабо с червените кръвни клетки. *In vitro* свързването на флутиказон фууроат с плазмените протеини в човешка плазма е високо, средно > 99,6 %.

Умеклидиниум

След интравенозно приложение на умеклидиниум при здрави доброволци, средният обем на разпределение е 86 литра. *In vitro* свързването с плазмените протеини в човешка плазма е средно 89 %.

Вилантерол

След интравенозно приложение на вилантерол при здрави доброволци, средният обем на разпределение в стационарно състояние е 165 литра. Вилантерол се свързва слабо с червените кръвни клетки. *In vitro* свързването с плазмените протеини в човешка плазма е средно 94 %.

Биотрансформация

Флутиказон фуроат

In vitro проучвания показват, че флутиказон фуроат се метаболизира основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат за P-гр транспортера. Основният метаболитен път на флутиказон фуроат е хидролиза на S-флуорометил карботиоатната група до метаболити със значително намалена кортикостероидна активност. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Умеклидиниум

In vitro проучвания показват, че умеклидиниум се метаболизира основно от цитохром P450 2D6 (CYP2D6) и е субстрат за P-гр транспортера. Основните метаболитни пътища на умеклидиниум са окислителни (хидроксилиране, O-деалкилиране), последвани от конюгиране (глюкурониране и т.н.), в резултат на което се образуват редица метаболити, които са с намалена фармакологична активност или за които фармакологичната активност не е установена. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Вилантерол

In vitro проучвания показват, че вилантерол се метаболизира основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат за P-гр транспортера. Основните метаболитни пътища на вилантерол са O-деалкилиране до редица метаболити със значително намалена бета₁- и бета₂-адренергична агонистична активност. Плазмените метаболитни профили, след перорално приложение на вилантерол в проучване с радиоактивно маркиране при хора, са в съответствие с високата степен на метаболизъм при първо преминаване. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Елиминиране

Флутиказон фуроат

Привидният плазмен елиминационен полуживот на флутиказон фуроат след инхалаторно приложение на флутиказон фуроат/вилантерол е средно 24 часа. След интравенозно приложение полуживотът в елиминационната фаза е средно 15,1 часа. Плазменият клирънс след интравенозно приложение е 65,4 литра/час. Екскрецията чрез урината представлява приблизително 2 % от интравенозно приложената доза. След перорално приложение флутиказон фуроат се елиминира при хората главно чрез метаболизъм, като метаболитите се екскретират почти изцяло във фецеса, и < 1 % от възстановената радиоактивна доза се елиминира с урината.

Умеклидиниум

Плазменият елиминационен полуживот на умеклидиниум след инхалаторно приложение за 10 дни, е средно 19 часа, като 3 % до 4 % от активно вещество се екскретира непроменено в урината при стационарно състояние. Плазменият клирънс след интравенозно приложение е 151 литра/час. След интравенозно приложение приблизително 58 % от приложената радиоактивно маркирана доза се екскретира във фецеса и приблизително 22 % от приложената радиоактивно маркирана доза се екскретира в урината. Екскрецията на лекарство-свързаните вещества във фецеса след интравенозно приложение показва секреция в жлъчката. След перорално приложение, 92 % от приложената радиоактивно маркирана доза се екскретира основно във фецеса. По-малко от 1 % от перорално приложената доза (1 % от възстановената радиоактивност) се екскретира в урината, което предполага незначителна абсорбция след перорално приложение.

Вилантерол

Плазменият елиминационен полуживот на вилантерол след инхалаторно приложение за 10 дни, е средно 11 часа. Плазменият клирънс на вилантерол след интравенозно приложение е 108 литра/час. След перорално приложение на радиоактивно маркиран вилантерол, 70 % от радиоактивно маркираното вещество се екскретира в урината и 30 % във фецеса. Основният

път на елиминиране на вилантерол е чрез метаболизъм, последван от екскреция на метаболитите в урината и фецеса.

Специални популации

Старческа възраст

Ефектите на възрастта върху фармакокинетиката на флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол са оценени в популационния фармакокинетичен анализ. Не са наблюдавани клинично значими ефекти, налагащи коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Ефектът на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол не е оценяван при участници с бъбречно увреждане. В проведени проучвания с флутиказон фуроат/вилантерол и умеклидиниум/вилантерол, обаче, липсват данни за повишаване на системната експозиция на флутиказон фуроат, умеклидиниум или вилантерол. Проведени са *in vitro* проучвания по отношение на свързването с плазмените протеини, между участници с тежко бъбречно увреждане и здрави доброволци, и не са наблюдавани клинично значими данни за променено свързване с плазмените протеини.

Ефектите от хемодиализа не са проучени.

Чернодробно увреждане

Ефектът на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол не е оценяван при участници с чернодробно увреждане. Проучвания са направени, обаче, с флутиказон фуроат/вилантерол и умеклидиниум/вилантерол.

Компонентът флутиказон фуроат/вилантерол на Trelegy Ellipta е оценен при пациенти с всички степени на чернодробно увреждане (клас А, В или С по Child-Pugh). За флутиказон фуроат пациентите с умерено чернодробно увреждане показват до три пъти по-висока системна експозиция (184 микрограма FF). Затова, пациентите с тежко чернодробно увреждане получават половината от дозата (92 микрограма FF). При тази доза не са наблюдавани ефекти върху системната експозиция. Поради това се препоръчва повишено внимание при умерено до тежко чернодробно увреждане, но не се препоръчва специфично коригиране на дозата въз основа на чернодробната функция. Няма значимо увеличение на системната експозиция на вилантерол.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане липсват данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниум или вилантерол (C_{max} и AUC). Умеклидиниум не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Други специални популации

Ефектите на расата, пола и теглото върху фармакокинетиката на флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол са оценени също в популационния фармакокинетичен анализ.

При 113 участници от Източна Азия с ХОББ (с японски и източноазиатски произход), приемали FF/UMEC/VI в един инхалатор (27% от участниците), стойностите на $AUC_{(ss)}$ на флутиказон фуроат са средно с 30 % по-високи в сравнение с участници от бялата раса. Тези по-високи системни експозиции, обаче, остават под прага за предизвикано от FF понижение на кортизола в серума и урината, и не се считат за клинично значими.

Не е установен ефект на расата върху фармакокинетичните параметри на умеклидиниум и вилантерол при участници с ХОББ.

Не са наблюдавани клинично значими разлики, налагащи коригиране на дозата, въз основа на раса, пол или тегло, при системна експозиция на флутиказон фуроат, умеклидиниум или вилантерол.

От гледна точка на други характеристики на пациентите, проучване при слаби метаболитатори на CYP2D6 не показва данни за клинично значим ефект на генетичния полиморфизъм на CYP2D6 върху системната експозиция на умеклидиниум.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните и токсикологичните ефекти, наблюдавани при флутиказон фуроат, умеклидиниум или вилантерол в неклинични проучвания, са тези, обичайно свързани с ефектите на глюкокортикоидите, антагонистите на мускариновите рецептори или агонистите на бета₂-адренергичните рецептори. Приложението на комбинацията флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол при кучета не води до значителна нова токсичност или до значимо влошаване на очакваните находки, свързани със самостоятелното приложение на флутиказон фуроат, умеклидиниум или вилантерол.

Генотоксичност и канцерогенност

Флутиказон фуроат

Флутиказон фуроат не е показал генотоксичност при стандартен набор от проучвания и не е показал канцерогенност при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на целия живот при плъхове или мишки при експозиции, съответно 1,4- или 2,9-пъти по-високи от наблюдаваните при хора при дневна доза 92 микрограма флутиказон фуроат, въз основа на AUC.

Умеклидиниум

Умеклидиниум не е показал генотоксичност при стандартен набор от проучвания и не е показал канцерогенност при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на целия живот при мишки или плъхове при експозиции ≥ 20 - или ≥ 17 -пъти по-високи от клиничната експозиция при хора при дневна доза от 55 микрограма умеклидиниум, въз основа на AUC респективно.

Вилантерол

Вилантерол (като алфа-фенилцинамат) и трифенилоцетна киселина не са генотоксични, което показва, че вилантерол (като трифенатат) не представлява генотоксичен риск за хората. В съответствие с находките за други бета₂-агонисти, при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на целия живот, вилантерол трифенатат води до пролиферативни ефекти в репродуктивния тракт при плъхове и мишки от женски пол и в хипофизната жлеза при плъхове. Не е наблюдавано повишаване на честотата на тумори при плъхове или мишки при експозиции, съответно 0,9- или 22-пъти по-високи от клиничната експозиция на вилантерол при хора при дневна доза 22 микрограма, въз основа на AUC.

Репродуктивна токсичност

Флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол не са имали нежелани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет при плъхове.

Флутиказон фуроат

Флутиказон фуроат не е тератогенен при плъхове или зайци, но забавя развитието при плъхове и предизвиква аборт при зайци при токсични за майката дози. Не са наблюдавани ефекти върху развитието при плъхове при експозиции 6,6-пъти по-високи от клиничната експозиция при хора при дневна доза 92 микрограма, въз основа на AUC. Флутиказон фуроат не предизвиква нежелан ефект върху пре- или постнаталното развитие при плъхове.

Умеклидиниум

Умеклидиниум не е тератогенен при плъхове или зайци. В пре- и постнатално проучване подкожното приложение на умеклидиниум при плъхове води до по-ниско наддаване на телесно

тегло на майката, ограничен прием на храна и слабо понижено тегло на майките преди отбиване на малките при приложение на доза от 180 микрограма/kg/ден (приблизително 61-пъти по-висока от клиничната експозиция на умеклидиниум при хора при дневна доза 55 микрограма, въз основа на AUC).

Вилантерол

Вилантерол не е тератогенен при плъхове. При проучвания с инхалаторно приложение при зайци, вилантерол предизвиква ефекти, сходни на тези, наблюдавани с други бета₂-адренергични агонисти (вродена цепка на небцето, отворени клепачи, срастнали ребрено-стернални сегменти и флексура/неправилна ротация на крайниците). При подкожно приложение не са наблюдавани ефекти при експозиции 62-пъти по-високи от клиничната експозиция при хора при дневна доза 22 микрограма, въз основа на AUC. Вилантерол не предизвиква нежелан ефект върху пре- или постнаталното развитие при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години
Срок на годност след отваряне на гнездото: 6 седмици

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час преди употреба.

Инхалаторът трябва да се съхранява в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага, и да се извади само непосредствено преди първата употреба.

Датата, след която инхалаторът трябва да се изхвърли, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета и картонената опаковка. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът Ellipta се състои от светлосиво тяло, бежов капак на мундщука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител. Гнездото е запечатано с отлепващо се покритие от фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство, съставено от полипропилен, полиетилен с висока плътност, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил бутадиен стирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа две ленти от ламинирано алуминиево фолио, които осигуряват общо 14 или 30 дози (количество за 14 или 30 дни). Всеки блистер в едната лента съдържа флутиказон фуроат, а всеки блистер в другата лента съдържа умеклидиниум (като бромид) и вилантерол (като трифенатат).

Опаковки с инхалатори по 14 или 30 дози.

Групова опаковка от инхалатори с 90 (3 опаковки по 30) дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След инхалация пациентите трябва да изплакват устата си с вода, без да я гълтат.

Инхалаторът Ellipta съдържа предварително дозирани дози и е готов за употреба.

Инхалаторът е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата.

Сашето със сушител трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира.

Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При първото изваждане от запечатаното гнездо инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”.

„Използвайте до” датата трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора и картонената опаковка. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото. „Използвайте до” датата е 6 седмици от датата на отваряне на гнездото. След тази дата инхалаторът не трябва повече да се използва. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарственият продукт, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще остане вътре в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност с една инхалация да се приеме повече от необходимото лекарство или двойна доза.

За допълнителни инструкции за употреба и работа с устройството вижте точка 4.2.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Currabinny

Co. Cork

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1236/001

EU/1/17/1236/002

EU/1/17/1236/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.