

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ 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

Temybric 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 мундшука) 92 микрограма флутиказон фуروات (fluticasone furoate), 65 микрограма умеклидиниев бромид (umecclidinium bromide), еквивалентно на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 100 микрограма флутиказон фуروات, 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 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 мундшука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temybric 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 Temybric 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 инхалира 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. Temybric 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 съответна употреба на Temybric Ellipta в педиатричната популация (възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

Temybric 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 да инхалирате 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 разберете какъв е вкуса или да не усетите лекарствения продукт, дори когато инхалаторът се използва 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 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

Temybric 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 Temybric 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 краткодействащи 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 Temybric Ellipta, трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на схемата за лечение на ХОББ.

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

Парадоксален бронхоспазъм

Приложението на флутиказон фураат/умеклидиниум/вилантерол може да предизвика парадоксален бронхоспазъм с внезапно хриптене и задух след прием на доза и може да бъде животозастрашаващо. Лечението с Temybric 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 Temybric 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 Temybric 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

Temybric 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.

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

Антихолинергична активност

Temybric 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 Temybric 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 Temybric Ellipta с препоръчителната терапевтична доза, не са наблюдавани клинично значими ефекти на хипокалиемия. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Temybric 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 Temybric Ellipta, нивата на плазмената глюкоза трябва да се проследяват по-внимателно при пациенти с диабет.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват 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 CYP3A4 инхибитори

Флутиказон фуроат и вилантерол се очистват бързо чрез екстензивен метаболизъм при първо преминаване, медиран от ензима CYP3A4.

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 кетоназол (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 метаболитизатори). 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 метаболитизатори).

Взаимодействие с инхибитори на Р-гликопротеин

Флутиказон фуроат, умеклидиниум и вилантерол са субстрати на Р-гликопротеиновия транспортер (Р-gp). Ефектът на умерения Р-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 Р-gp инхибитори. Не са провеждани клинични фармакологични проучвания със специфичен Р-gp инхибитор и флутиказон фуроат.

Други дългодействащи антимускаринови и дългодействащи бета₂-адренергични агонисти

Едновременното приложение на Temybric Ellipta с други дългодействащи мускаринови 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. точки 4.8 и 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).

Temybric 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 Temybric 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 Temybric Ellipta са назофарингит (7 %), главоболие (5 %) и инфекция на горните дихателни пътища (2 %).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на Temybric Ellipta се основава на три клинични проучвания фаза III и на спонтанни съобщения.

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 CTT116853, 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 CTT116855, IMPACT).

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

Нежеланите реакции 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	Нечести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, уртикария и обрив	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Дисгеузия	Нечести
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. точка 4.4) Глаукома Болка в окото	Нечести
	Повишено вътреочно налягане	Редки
Сърдечни нарушения	Суправентрикуларна тахикардия Тахикардия Предсърдно мъждене	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Орофарингеална болка	Чести
	Дисфония	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Запек	Чести
	Сухота в устата	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Болка в гърба	Чести
	Фрактури	Нечести

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 Temybric Ellipta (20 пациенти, 2 %), отколкото при пациенти, приемащи будезонид/формотерол (7 пациенти, < 1 %). Пневмония, която изисква хоспитализация, настъпва при 1 % от пациентите, приемащи Temybric 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 Temybric Ellipta. В подгрупата от 430 пациенти, лекувани в продължение на до 52 седмици, честотата на събития на пневмония, съобщена в двете рамена, приемали Temybric Ellipta и будезонид/формотерол, е равна на 2 %. Честотата на пневмония с Temybric Ellipta е сравнима с тази, наблюдавана в клиничните проучвания на FF/VI при ХОББ в рамото флутиказон фуروات/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 Temybric 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 Temybric 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, посочена в Приложение V.

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 acomodация, тахикардия, аритмии, тремор, главоболие, палпитации, гадене, хипергликемия и хипокалиемия).

Липсва специфично лечение при предозиране с Temybric 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 бронхоспазм.

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 фуруат/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 фуруат намалява възпалението.

Флутиказон фуруат

Флутиказон фуруат е кортикостероид с мощно противовъзпалително действие. Не е известен точният механизъм, чрез който флутиказон фуруат 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 М3 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 фуруат/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 фуруат/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 и безопасност

Ефикасността на Temybric 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 неинфериорно 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 Temybric Ellipta (92/55/22 микрограма) с будезонид/формотерол 400/12 микрограма (BUD/FOR), прилагани два пъти дневно. При скрининга средният предвиден пост-бронходилататорен ФЕО₁ е 45 % и 65 % от пациентите съобщават за анамнеза за една или повече умерени/тежки екзацербации през изминалата година.

IMPACT (СТТ116855) е 52-седмично проучване (N=10 355), в което се сравняват Temybric Ellipta (92/55/22 микрограма) с флутиказон фуруат/вилантерол 92/22 микрограма (FF/VI) и умеклидиниум/вилантерол 55/22 микрограма (UMEC/VI). При скрининга средният предвиден

пост-бронходилататорен 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 IMPACT, 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 Temybric 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 бронходилататорните ефекти на Temybric 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). Temybric 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

	Temybric 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 IMPACT Temybric 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

	Temybric Ellipta (N=4 151)	FF/VI (N=4 134)	UMEC/VI (N=2 070)	Разлика в лечението 95% CI	
				Сравнение Temybric спрямо FF/VI	Сравнение Temybric 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 Temybric 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, Temybric 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 пациент-година), и с 25% (95% CI: 19, 30) в сравнение с UMEC/VI (честота; 0,91 спрямо 1,21 събития на пациент-година). В проучването FULFIL, въз основа на данни от 24 седмици, Temybric 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 Temybric 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 Temybric 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 Temybric 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 Temybric 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

Temybric 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 Temybric Ellipta, отговарят с клинично значимо подобрене 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 Temybric 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 Temybric Ellipta (42%), в сравнение с FF/VI (37%; OR 1,24; 95% CI: 1,14, 1,36) и UMEC/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, $n=5058$). В проучването FULFIL процентът на отговорили според TDI (определено като най-малко 1 единица) е значимо по-висок ($p<0,001$) за Temybric 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 Temybric Ellipta (36%), в сравнение с FF/VI (29%; OR 1,36; 95% CI: 1,19, 1,55) и UMEC/VI (30%; OR 1,33; 95% CI: 1,13, 1,57).

В проучването FULFIL Temybric 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 Temybric 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 Temybric 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 Temybric 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 UMEC/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 UMEC/VI.

Събуждания през нощта

В проучването IMPACT Temybric 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 UMEC/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 UMEC/VI ($p < 0,001$) и във всички, освен две, времеви точки за FF/VI ($p < 0,021$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Temybric Ellipta във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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 (тройно 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 фуроат

След инхалаторно приложение на флутиказон фуроат/умеклидиниум/вилантерол при здрави участници, C_{max} на флутиказон фуроат се достига на 15-та минута. Абсолютната бионаличност на флутиказон фуроат, когато се прилага като флутиказон фуроат/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 фуроат/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 фууроат

In vitro проучвания показват, че флутиказон фууроат се метаболизира основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат за P-gp транспортера. Основният метаболитен път на флутиказон фууроат 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-gp транспортера. Основните метаболитни пътища на умеклидиниум са окислителни (хидроксילиране, 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-gp 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 фууроат

Привидният плазмен елиминационен полуживот на флутиказон фууроат след инхалаторно приложение на флутиказон фууроат/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 фууроат 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 фууроат, умеклидиниум и вилантерол са оценени в популационния фармакокинетичен анализ. Не са наблюдавани клинично значими ефекти, налагащи коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Ефектът на флутиказон фууроат/умеклидиниум/вилантерол не е оценяван при участници с бъбречно увреждане. В проведени проучвания с флутиказон фууроат/вилантерол и умеклидиниум/вилантерол, обаче, липсват данни за повишаване на системната експозиция на флутиказон фууроат, 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 фууроат/умеклидиниум/вилантерол не е оценяван при участници с чернодробно увреждане. Проучвания са направени, обаче, с флутиказон фууроат/вилантерол и умеклидиниум/вилантерол.

Компонентът флутиказон фууроат/вилантерол на Temybric Ellipta е оценен при пациенти с всички степени на чернодробно увреждане (клас А, В или С по Child-Pugh). За флутиказон фууроат 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 фууроат, 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 фууроат 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 фууроат, умеклидиниум или вилантерол.

От гледна точка на други характеристики на пациентите, проучване при слаби метаболизатори 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 фууроат, 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 фууроат, умеклидиниум и вилантерол при кучета не води до значителна нова токсичност или до значимо влошаване на очакваните находки, свързани със самостоятелното приложение на флутиказон фууроат, умеклидиниум или вилантерол.

Генотоксичност и канцерогенност

Флутиказон фууроат

Флутиказон фууроат 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 фууроат, 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 мундшука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. 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

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.

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
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 12 юни 2019 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>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temybric Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация,
предварително дозиран
флутиказон фуруат/умеклидиниум/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 92 микрограма флутиказон фуруат, 55 микрограма
умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма
вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран
1 инхалатор с 14 дози
1 инхалатор с 30 дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО

Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.
Използвайте до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1378/001

EU/1/19/1378/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

temybric ellipta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX - ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temybric Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация,
предварително дозиран
флутиказон фуруат/умеклидиниум/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 92 микрограма флутиказон фуруат, 55 микрограма
умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма
вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран
Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО

Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1378/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

temybric ellipta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX - САМО ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temybric Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказон фуруат/умеклидиниум/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 92 микрограма флутиказон фуруат, 55 микрограма умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран
1 инхалатор с 30 дози.
Компонент на груповата опаковка, който не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ВЕДНЪЖ ДНЕВНО

Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

Използвайте до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

temybric ellipta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ЕТИКЕТ НА ГНЕЗДОТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temybric Ellipta 92/55/22 µg прах за инхалация
флутиказон фууроат/умеклидиниум/вилантерол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GSK Logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Да не се отваря преди да сте готови за инхалация.
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

14 дози

30 дози

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ИНХАЛАТОРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Temybric Ellipta 92/55/22 µg прах за инхалация
fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.
Използвайте до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

14 дози

30 дози

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Temybric Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
флутиказон фуруат/умеклидиниум/вилантерол (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Temybric Ellipta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Temybric Ellipta
3. Как да използвате Temybric Ellipta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Temybric Ellipta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Инструкции за употреба стъпка по стъпка

1. Какво представлява Temybric Ellipta и за какво се използва

Какво представлява Temybric Ellipta

Temybric Ellipta съдържа три активни вещества, наречени флутиказон фуруат, умеклидиниев бромид и вилантерол. Флутиказон фуруат принадлежи към група лекарства, наречени кортикостероиди, често наричани само стероиди. Умеклидиниев бромид и вилантерол принадлежат към група лекарства, наречени бронходилататори.

За какво се използва Temybric Ellipta

Temybric Ellipta се използва за лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни. ХОББ е хронично заболяване, характеризиращо се със затруднения в дишането, които бавно се влошават.

При ХОББ мускулите около въздухоносните пътища се стесняват, което затруднява дишането. Това лекарство разширява тези мускули в белите дробове, с което се намаляват отока и дразненето в малките въздухоносни пътища и се улеснява навлизането и излизането на въздух от белите дробове. Когато се приема редовно, лекарството може да помогне за контролиране на затрудненото дишане и да намали влиянието на ХОББ върху ежедневните Ви активности.

Temybric Ellipta трябва да се използва всеки ден, а не само когато имате проблеми с дишането или други симптоми на ХОББ. Лекарството не трябва да се използва за облекчаване на внезапен пристъп на задых или хрипове. Ако получите такъв пристъп,

трябва да използвате инхалатор с бързодействащо лекарство (като салбутамол). Ако нямате инхалатор с бързодействащо лекарство, свържете се с Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Temybric Ellipta

Не използвайте Temybric Ellipta:

- ако сте алергични към флутиказон фуроат, умеклидиниум, вилантерол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Temybric Ellipta

- ако имате **астма** (Не използвайте Temybric Ellipta за лечение на астма)
- ако имате **проблеми със сърцето** или **високо кръвно налягане**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако имате **туберкулоза (ТБ) на белия дроб** или **каквито и да е продължителни или нелекувани инфекции**
- ако имате проблем с очите, наречен **тясноъгълна глаукома**
- ако имате **увеличена простата, затруднено уриниране** или **запушване на пикочния мехур**
- ако имате **епилепсия**
- ако имате **проблеми с щитовидната жлеза**
- ако имате **ниски нива на калий** в кръвта
- ако имате анамнеза за **диабет**
- ако имате замъглено зрение или други **зрителни смущения**

Консултирайте се с Вашия лекар, ако смятате, че някое от изброените по-горе може да се отнася за Вас.

Проблеми с дишането непосредствено след приложение

Ако получите стягане в гърдите, кашлица, хрипове или задух, непосредствено след използване на Вашия инхалатор Temybric Ellipta:

Спрете да използвате това лекарство и незабавно потърсете медицинска помощ, тъй като може да имате сериозно състояние, наречено парадоксален бронхоспазм.

Проблеми с очите по време на лечение с Temybric Ellipta

Ако получите болка или дискомфорт в очите, временно замъгляване на зрението, зрителни ореоли или цветни образи, както и зачервяване на очите по време на лечение с Temybric Ellipta:

Спрете да използвате това лекарство и незабавно потърсете медицинска помощ, тъй като това може да са признаци на остър пристъп на тясноъгълна глаукома.

Инфекция на белите дробове

Тъй като приемате това лекарство за лечение на ХОББ, може да сте с повишен риск от развитие на инфекция на белите дробове, наречена пневмония. Вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“ за информация относно симптомите, за които трябва да следите, докато приемате това лекарство.

Уведомете Вашия лекар възможно най-бързо, ако развиете някой от тези симптоми.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Temybric Ellipta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Ако не сте сигурни какво съдържа Вашето лекарство, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства могат да повлияят начина, по който това лекарство действа, или да увеличат вероятността за поява на нежелани реакции. Те включват:

- лекарства, наречени бета-блокери (като пропранолол), използвани за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни проблеми
- кетоназол или итраконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции
- кларитромицин или телитромицин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- ритонавир или кобицистат, използвани за лечение на HIV инфекция
- лекарства, намаляващи количеството на калия в кръвта, като някои диуретици (обезводняващи таблетки) или някои лекарства, използвани за лечение на ХОББ и астма (като метилксантин или стероиди)
- други дългодействащи лекарства, подобни на това лекарство, които се използват за лечение на проблеми с дишането, напр. тиотропиум, индакатерол. Не използвайте Temybric Ellipta, ако вече приемате тези лекарства.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да пожелае да Ви наблюдава внимателно, ако приемате някое от тези лекарства, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Temybric Ellipta.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не използвайте това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви каже, че може.

Не е известно дали съставките на това лекарство могат да преминат в кърмата. Ако кърмите, трябва да се консултирате с Вашия лекар, преди да използвате Temybric Ellipta. Не използвайте това лекарство, ако кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви каже, че може.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Temybric Ellipta съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да използвате това лекарство.

3. Как да използвате Temybric Ellipta

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една инхалация всеки ден по едно и също време на деня. Трябва да инхалирате само веднъж дневно, защото действието на това лекарство продължава 24 часа.

Не използвайте по-висока доза от предписаната от Вашия лекар.

Използвайте Temybric Ellipta редовно

Много е важно да използвате Temybric Ellipta всеки ден, точно както Ви е казал Вашият лекар. Това ще Ви помогне да нямате симптоми през деня и през нощта.

Темубрис Еллипта **не** трябва да се използва за облекчаване на **внезапен пристъп на задух или хрипове**. Ако получите такъв пристъп, трябва да използвате инхалатор с бързодействащо лекарство за облекчаване на симптомите (като салбутамол).

Как да използвате инхалатора

За пълна информация вижте „Инструкции за употреба стъпка по стъпка” в тази листовка.

Темубрис Еллипта е за инхалаторно приложение.

След отваряне на гнездото, Темубрис Еллипта е готов за употреба.

Ако симптомите Ви не се подобряват

Ако симптомите Ви на ХОББ (задух, хрипове, кашлица) не се подобряват или се влошават, или ако използвате по-често лекарството за бързо облекчаване на симптомите:

свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Темубрис Еллипта

Ако приемете по-висока от предписаната доза лекарство, **незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт за съвет**, тъй като може да се нуждаете от медицинска помощ. Ако е възможно, покажете им инхалатора, опаковката или тази листовка. Може да усетите, че сърцето Ви бие по-бързо от обикновено, че треперите, имате зрителни нарушения, сухота в устата или главоболие.

Ако сте пропуснали да приемете Темубрис Еллипта

Не инхалирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Просто инхалирайте следващата доза в обичайното време. Ако получите хрипове или задух, използвайте инхалатор с бързодействащо лекарство (като салбутамол) и след това потърсете медицинска помощ.

Ако спрете приложението на Темубрис Еллипта

Приемайте това лекарство толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте лечението, дори ако се чувствате по-добре, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва, защото симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Алергичните реакции към Темубрис Еллипта са редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека).

Ако имате някой от посочените по-долу симптоми след употреба на Темубрис Еллипта, **спрете да го използвате и незабавно уведомете Вашия лекар:**

- кожен обрив или зачервяване, *уртикария*
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*)
- хрипове, кашлица или затруднено дишане
- внезапно усещане за слабост или замайване (може да доведе до колапс или загуба на съзнание)

Проблеми с дишането непосредствено след приложение

Ако дишането или хриповете Ви се влошат веднага след използване на това лекарство, **спрете да го приемате и незабавно потърсете медицинска помощ.**

Пневмония (инфекция на белите дробове) при пациенти с ХОББ (честа нежелана реакция)
Уведомете Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, докато приемате Temybric Ellipta – те могат да бъдат симптоми на белодробна инфекция:

- повишена температура или втрисане
- повишено образуване на храчки, промяна в цвета на храчките
- засилване на кашлицата или засилване на проблемите с дишането

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10** човека:

- възпалени, надигнати участъци в устата или гърлото, причинени от гъбична инфекция (кандидоза). Изплакването на устата с вода, веднага след употреба на Temybric Ellipta, може да помогне за предотвратяване на тази нежелана реакция.
- инфекция на носа, синусите или гърлото
- инфекция на горните дихателни пътища
- сърбеж в носа, хрема или запушен нос
- болка в задната част на устата и гърлото
- възпаление на синусите
- възпаление на белите дробове (*бронхит*)
- грип (*инфлуенца*)
- настинка
- главоболие
- кашлица
- болезнено и често уриниране (може да са признаци на инфекция на пикочните пътища)
- болка в ставите
- болка в гърба
- запек.

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100** човека:

- неправилен сърдечен ритъм
- ускорен сърдечен ритъм
- дрезгавост
- изтъняване на костите, водещо до фрактури
- сухота в устата
- промяна в усещането за вкус
- замъглено зрение
- повишено вътресочно налягане
- болка в окото.

Редки нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 1 000** човека:

- алергични реакции (вижте по-нагоре в точка 4)

Съобщаване за нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Temybric Ellipta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, гнездото и инхалатора след „Годен до:” или „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте инхалатора в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага, и го извадете само непосредствено преди първата употреба. След отваряне на гнездото, инхалаторът може да се използва до 6 седмици, считано от датата на отваряне на гнездото. Напишете датата, след която инхалаторът трябва да се изхвърли, на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час преди употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Temybric Ellipta

Активните вещества са флутиказон фуруат, умеклидиниев бромид и вилантерол.

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщука) 92 микрограма флутиказон фуруат, 65 микрограма умеклидиниев бромид, еквивалентно на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте „Temybric Ellipta съдържа лактоза“ в точка 2) и магнезиев стеарат.

Как изглежда Temybric Ellipta и какво съдържа опаковката

Temybric Ellipta е прах за инхалация, предварително дозиран.

Инхалаторът Ellipta се състои от светлосиво пластмасово тяло, бежов капак на мундщука и брояч на дозите. Опакован е в гнездо от ламинирано фолио с отделящо се покритие от фолио. Гнездото съдържа саше със сушител за намаляване на влагата в опаковката.

Активните вещества са под формата на бял прах в отделни ленти, поставени вътре в инхалатора. Всеки инхалатор съдържа 14 или 30 дози (количество за 14 или 30 дни). Предлагат се и групови опаковки, съдържащи 90 (3 инхалатора по 30) дози (количество за 90 дни). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

Производител

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

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}

Други източници на информация

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

Инструкции за употреба стъпка по стъпка

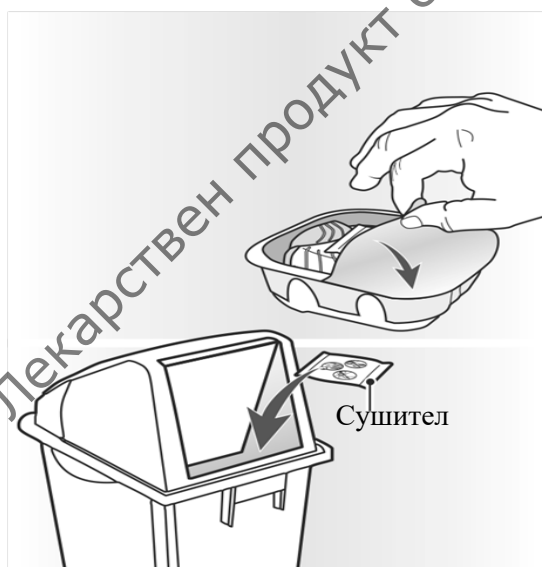
Какво представлява инхалаторът

Когато използвате Temybric Ellipta за първи път, не е необходимо да проверявате дали инхалаторът работи правилно. Той съдържа предварително дозирани дози и е готов за употреба веднага.

Картонената кутия на Вашия инхалатор Temybric Ellipta съдържа



Инхалаторът е опакован в гнездо. **Не отваряйте гнездото, докато не сте готови да инхалирате доза от Вашето лекарство.** Когато сте готови да използвате Вашия инхалатор, отстранете покритието, за да отворите гнездото. Гнездото съдържа саше със сушител за намаляване на влагата. Изхвърлете това саше със сушител — **не** го отваряйте, яжте или инхалирайте.



Когато извадите инхалатора от запечатаното гнездо, той ще бъде в позиция „затворен”. **Не отваряйте инхалатора, докато не сте готови да инхалирате доза от лекарството.** След „Използвайте до:” напишете датата, до която да се използва, на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора и картонената опаковка. Това е датата 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.

Инструкциите стъпка по стъпка за употреба на инхалатора, дадени по-долу, могат да се използват и за 30-дозовия (количество за 30 дни), и за 14-дозовия (количество за 14 дни) инхалатор Ellipta.

1) Прочетете това, преди да започнете

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори, без да се инхалира лекарство, дозата ще бъде загубена.

Загубената доза ще бъде задържана в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана. Не е възможно по случайност с една инхалация да приемете повече от необходимото лекарство или двойна доза.

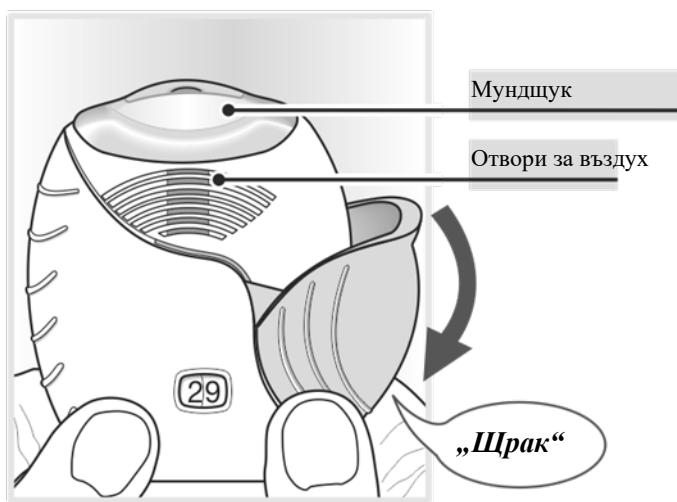


За 14-дозовия инхалатор броячът на дозите също ще е наполовина червен, когато са останали по-малко от 10 дози и след като се използва последната доза ще е наполовина червен с цифрата 0. Ако след това капакът на инхалатора се отвори отново, броячът на дозите ще стане изцяло червен.

2) Подготовка на една доза

Отворете капака, когато сте готови да приемете доза.
Не разклащайте инхалатора.

- **Плъзнете капака надолу, докато чуете „щрак“.**



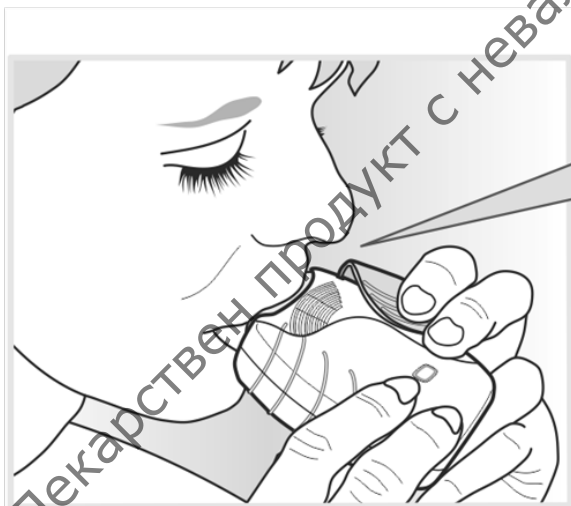
Сега лекарството е готово за инхалиране.

За потвърждение, броячът на дозите отброява с 1 по-малко.

- Ако броячът не отброи, когато чуете „щрак“, инхалаторът няма да освободи лекарство. Занесете го обратно на фармацевта и се посъветвайте с него.
- Не разклащайте инхалатора в никакъв случай.

3) Инхалирайте Вашето лекарство

- Дръжте инхалатора далеч от устата си и издишайте, колкото е възможно. Не издишвайте в инхалатора.
- Сложете мундшука между устните си и ги затворете плътно около него. Не блокирайте с пръсти отворите за въздух.



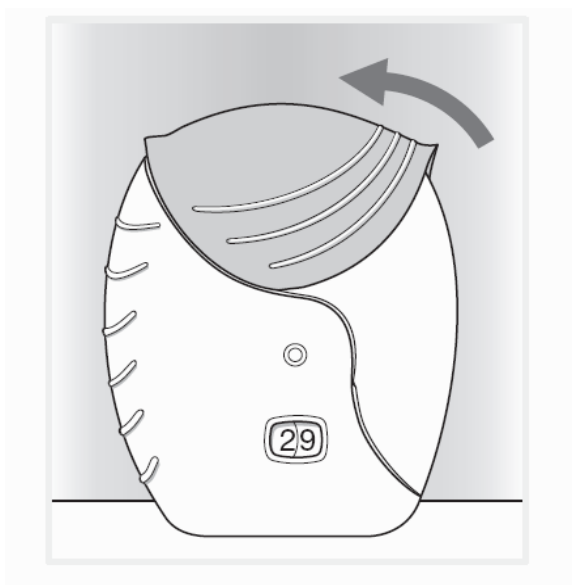
- Вдишайте продължително, равномерно и дълбоко. Задръжте дъха си, колкото можете (най-малко 3-4 секунди).
- Отстранете инхалатора от устата си.
- Издишайте бавно и спокойно.

Възможно е да не можете да усетите вкуса или да не забележите присъствието на лекарството, дори когато използвате инхалатора правилно.

Ако искате да почистите мундшука, използвайте **суха кърпа, преди** да затворите капака.

4) Затворете инхалатора и изплакнете устата си

- **Плъзнете капака нагоре, докъдето може, за да се покрие мундщука.**



- **След като сте използвали инхалатора, изплакнете устата си с вода без да я гълтате.** Това ще намали вероятността да получите възпаление в устата или гърлото като нежелани реакции.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба