

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trelegy Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitava annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia vastaten 55 mikrogrammaa umeklidiniumia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina). Vastaava esipakattu annos on 100 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 74,2 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia vastaten 62,5 mikrogrammaa umeklidiniumia ja 25 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi inhaloitu annos sisältää noin 25 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu (inhalaatiojauhe).

Valkoinen jauhe vaaleanharmaassa inhalaattorissa (Ellipta), jossa on beige suukappaleen suojus ja annoslaskuri.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Trelegy Ellipta on tarkoitettu ylläpitohoitoon aikuispotilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea keuhkoastma (COPD), ja joiden tilaa ei pystytä riittävästi hoitamaan inhaloidun kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen  $\beta_2$ -agonistin yhdistelmällä tai pitkävaikutteisen  $\beta_2$ -agonistin ja pitkävaikutteisen muskariinireseptorien salpaajan yhdistelmällä (vaikutukset oireiden hallintaan ja pahenemisvaiheisiin, ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Suosittelun annos ja enimmäisannos on yksi Trelegy Ellipta 92/55/22 mikrogramman inhalaatio kerran vuorokaudessa, aina samaan vuorokauden aikaan.

Jos annos unohtuu, seuraava annos inhaloidaan tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

##### *Erityisryhmät*

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista. Trelegy Elliptan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailta, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Pediatriset potilaat*

Trelegy Ellipta -valmistetta ei ole asianmukaista käyttää lapsipotilaiden (alle 18-vuotiaiden) keuhkohtaumataudin hoidossa.

Antotapa

Trelegy Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Käyttöohjeet:

Alla olevat 30 annoksen Ellipta-inhalaattorin (30 päivän tarvetta vastaava määrä) käyttöohjeet koskevat myös 14 annoksen Ellipta-inhalaattoria (14 päivän tarvetta vastaava määrä).

**a) Annoksen valmistelu**

Avaa laitteen kansi vasta, kun olet valmis inhaloimaan annoksen. Älä ravista laitetta.

Liu'uta kansi kokonaan laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ('klik'). Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä. Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen ('klik') jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta. Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.

**b) Lääkkeen ottaminen**

Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt. Älä hengitä laitteeseen.

Aseta suukappale huulien väliin ja purista huulet tiukasti sen ympärille. Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi käytön aikana.

- Hengitä sisään yksi pitkä, tasainen ja syvä sisäänveto. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).
- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.

Lääkevalmiste ei välttämättä tunnu tai maistu miltään, vaikka laitetta käytetään oikein.

Laitteen suukappale voidaan puhdistaa kuivalla paperipyyhkeellä ennen kannen sulkemista.

**c) Sulje laitteen kansi ja huuhtelee suu**

Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.

Huuhtelee suu vedellä lääkkeenoton jälkeen, älä niele.

Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun tai kurkun ärsytystä.

Katso lisätietoja laitteen käsittelystä kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Astma

Trelegy Ellipta -valmistetta ei pidä käyttää astmapotilaiden hoidossa, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

#### Ei akuuttiin käyttöön

Kliinisiä tutkimustietoja, jotka tukisivat Trelegy Ellipta -valmisteen käyttöä akuuttien keuhkoputkien supistumiskohtausten hoidossa tai keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoidossa (kohtauslääkkeenä) ei ole.

#### Taudin vaikeutuminen

Oireiden hoitoon tarvittavien lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien käytön lisääntyminen on merkki sairauden hoitotasapainon huononemisesta. Jos keuhkohtaumatauti pahenee Trelegy Ellipta -hoidon aikana, potilaan tila ja keuhkohtaumataudin hoito-ohjelma on arvioitava uudelleen.

Potilaiden ei pidä lopettaa Trelegy Ellipta -hoitoa ilman lääkärin valvontaa, sillä oireet voivat palautua lopettamisen jälkeen.

#### Paradoksaalinen bronkospasmi

Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolivalmisteen anto voi aiheuttaa paradoksaalista keuhkoputkien supistumista, jossa heti lääkkeenannon jälkeen esiintyy hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta. Tila voi olla henkeä uhkaava. Trelegy Ellipta -hoito on lopetettava heti, jos paradoksaalista bronkospasmiä esiintyy. Potilaan tila on arvioitava, ja aloitettava jokin muu vaihtoehtoinen hoito tarvittaessa.

#### Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Muskariinireseptorien salpaajat ja sympatomimeetit, myös umeclidinium ja vilanteroli, voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten sydämen rytmihäiriöitä, esimerkiksi eteisvärinää ja takykardiaa. Siksi Trelegy Ellipta -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on epästabiili tai henkeä uhkaava sydän- tai verisuonitauti.

#### Maksan vajaatoiminta

Trelegy Ellipta -hoitoa saavia potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava kortikosteroideihin liittyvien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

#### Systeemiset kortikosteroidivaikutukset

Inhaloitavat kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemivaikutuksia, varsinkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemivaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä oraalaisia kortikosteroideja.

## Näköhäiriö

Näköhäiriötä voi ilmetä systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos potilaalla ilmenee näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkärin arvioitavaksi syiden selvittämiseksi. Mahdollisia syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosinen korioretinopatia (CSCR), joita on raportoitu systeemisten ja paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

## Muut samanaikaiset sairaudet

Trelegy Ellipta -valmistetta tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on sairauksia, joihin liittyy kouristuksia tai tyreotoksikoosi, sekä potilailla, jotka ovat epätavallisen herkkiä beeta<sub>2</sub>-agonisteille.

Trelegy Ellipta -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keuhkotuberkuloosi tai krooninen tai hoitamaton infektio.

## Antikolinerginen vaikutus

Trelegy Ellipta -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai virtsaumpi. Potilaille on kerrottava akuutin ahdaskulmaglaukooman merkeistä ja oireista. Heitä on neuvottava lopettamaan Trelegy Ellipta -valmisteen käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos joitakin näistä merkeistä tai oireista esiintyy.

## Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ja myös sairaalahoitoa vaativan keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa. Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

## Hypokalemia

Beeta<sub>2</sub>-agonistit saattavat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokalemiaa, mikä voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi korjaamista.

Kliinisissä Trelegy Ellipta -tutkimuksissa suositeltu terapeutinen annos ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää hypokalemiaa. Varovaisuutta tulisi noudattaa, kun Trelegy Ellipta -valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5).

## Hyperglykemia

Beeta<sub>2</sub>-agonistit saattavat aiheuttaa ohimenevää hyperglykemiaa joillekin potilaille. Kliinisissä flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolitutkimuksissa suositeltu terapeutinen annos ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia plasman glukoosipitoisuudessa. Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolihoitoa saaneilla diabetespotilailla on raportoitu veren glukoosipitoisuuden nousua. Tämä on syytä ottaa huomioon määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Plasman glukoosipitoisuuksia tulisi erityisesti seurata diabeetikoilta, kun Trelegy Ellipta -hoito aloitetaan.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanteroli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa kliinisinä annoksina käytettynä, koska plasman lääkeainepitoisuudet ovat pieniä inhaloidun annoksen jälkeen.

#### Yhteisvaikutukset beetasalpaajien kanssa

Beetasalpaajia sisältävät lääkevalmisteet saattavat heikentää tai estää beeta<sub>2</sub>-agonistien, kuten vilanterolin vaikutusta. Jos beetasalpaajien käyttö on tarpeen, on harkittava kardioselektiivisiä beetasalpaajia. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava valmisteen samanaikaisessa käytössä sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien kanssa.

#### Yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti ja vilanteroli poistuvat nopeasti elimistöstä voimakkaan ensikierron metabolian aikana CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Varovaisuutta on noudatettava voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolia, ritonaviiria, kobisistaattia sisältävien valmisteiden) samanaikaisessa käytössä, koska se saattaa suurentaa systeemistä flutikasonifuroaatti- ja vilanterolialtistusta. Tällöin haittavaikutusten todennäköisyys voi suurentua. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei hoidosta saatava hyöty ole suurempi kuin systeemiseen kortikosteroidialtistukseen liittyvien haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaan tilaa on seurattava kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta. CYP3A4-yhteisvaikutustutkimus tehtiin terveille tutkittaville flutikasonifuroaatti-vilanteroliyhdistelmän (184/22 mikrogrammaa) ja ketokonatsolin (400 mg, voimakas CYP3A4-estäjä) toistuvilla annoksilla. Yhteiskäyttö suurensi flutikasonifuroaatin AUC<sub>(0-24)</sub>-arvojen keskiarvoa 36 % ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvoa 33 %. Flutikasonifuroaattialtistuksen suureneminen laski seerumin kortisolien 0–24 tunnin painotettua keskiarvoa 27 %. Yhteiskäyttö suurensi vilanterolin AUC<sub>(0-t)</sub>-arvojen keskiarvoa 65 % ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvoa 22 %. Vilanterolialtistuksen suureneminen ei lisännyt beeta<sub>2</sub>-agonistien systeemisiä vaikutuksia sydämen sykkeeseen tai veren kaliumpitoisuuteen.

#### Yhteisvaikutukset CYP2D6:n estäjien kanssa / CYP2D6-polymorfia

Umeclidinium on sytokromi P450 2D6 (CYP2D6) -entsyymin substraatti. Umeclidiniumin farmakokinetiikkaa vakaan tilan aikana arvioitiin terveillä tutkittavilla, joilta puuttui CYP2D6-entsyymi (hitaat metaboloijat). Entsyymin puutoksella ei havaittu olevan vaikutusta umeklidiniumin AUC- eikä C<sub>max</sub>-arvoihin kahdeksan kertaa terapeutista annosta suuremmalla annoksella. Kuusitoista kertaa suuremman annoksen jälkeen umeklidiniumin AUC-arvo suureni hitailla metaboloijilla noin 1,3-kertaiseksi, mutta vaikutusta umeklidiniumin C<sub>max</sub>-arvoon ei havaittu. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, mikäli flutikasonifuroaattia-umeclidiniumia-vilanterolia käytetään yhdessä CYP2D6:n estäjien kanssa tai sitä annetaan potilaille, joilla on geneettinen CYP2D6-entsyyminaktiivisuuden puutos (hitaat metaboloijat).

## Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin estäjien kanssa

Flutikasonifuroaatti, umeklidinium ja vilanteroli ovat kaikki kuljetusproteiini P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. P-gp:n kohtalaisen estäjän, verapamiilin (240 mg kerran vuorokaudessa), vaikutusta umeklidiniumin ja vilanterolin vakaan tilan aikaiseen farmakokinetiikkaan arvioitiin terveissä tutkittavissa. Verapamiilin ei havaittu vaikuttavan umeklidiniumin eikä vilanterolin  $C_{max}$ -arvoon. Umeklidiniumin AUC-arvo suureni noin 1,4-kertaiseksi, mutta vilanterolin AUC-arvo ei muuttunut. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, jos flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolia annetaan yhdessä P-gp:n estäjien kanssa. Flutikasonifuroaattilla ja spesifisellä P-gp:n estäjällä ei ole tehty kliinisiä farmakologisia tutkimuksia.

## Muut pitkävaikutteiset muskariinireseptorin salpaajat ja pitkävaikutteiset beeta<sub>2</sub>-agonistit

Trelegy Ellipta -valmisteen yhteiskäyttöä muiden pitkävaikutteisten muskariinireseptorien salpaajien tai pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä suositella, koska se saattaa voimistaa haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

## Hypokalemia

Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (metyyliksantiinijohdannaiset, steroidit tai ei kaliumia säästävät diureetit) saattaa voimistaa beeta<sub>2</sub>-agonistien mahdollista hypokalemiaa aiheuttavaa vaikutusta. Siksi käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolivalmisteen käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta altistustasoilla, joilla ei ole kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.3).

Trelegy Ellipta -valmisteen käyttöä raskauden aikana tulee harkita vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty äidille oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

### Imetys

Flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin, vilanterolin tai niiden metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Muiden kortikosteroidien, muskariinireseptorien salpaajien ja beeta<sub>2</sub>-agonistien on kuitenkin havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Äidinmaitoa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Trelegy Ellipta -hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeet viittaavat, etteivät flutikasonifuroaatti, umeklidinium tai vilanteroli vaikuta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Trelegy Ellipta -valmistein yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielutulehdus (7 %), päänsärky (5 %) ja ylähengitystieinfektio (2 %).

##### Haittavaikutustaulukko

Trelegy Ellipta -valmistein turvallisuusprofiili perustuu kolmeen vaiheen III kliiniseen tutkimukseen ja spontaaniin raportointiin.

Ensimmäinen, aktiivisen vertailuvalmistein sisältänyt tutkimus (tutkimus CTT116853, FULFIL) sisälsi turvallisuustietoa 911 keuhkohtaumatautipotilaasta, jotka saivat flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolia 92/55/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa enintään 24 viikon ajan. Näistä potilaista 210 sai flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolia 92/55/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa enintään 52 viikon ajan.

Toinen tutkimus (tutkimus 200812) sisälsi turvallisuustietoa 527 keuhkohtaumatautipotilaasta, jotka saivat flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolia 92/55/22 mikrogrammaa, sekä 528 keuhkohtaumatautipotilaasta, jotka saivat flutikasonifuroaatti-vilanterolia 92/22 mikrogrammaa ja umeclidiniumia 55 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa enintään 24 viikon ajan.

Kolmas, kahdella aktiivisella vertailuvalmisteella tehty tutkimus (tutkimus CTT116855, IMPACT) sisälsi turvallisuustietoa 4 151 keuhkohtaumatautipotilaasta, jotka saivat flutikasonifuroaatti-umeclidinium-vilanterolia 92/55/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa enintään 52 viikon ajan.

Haittavaikutuksista, joiden esiintymistiheys vaihteli eri tutkimuksissa, suurempi esiintymistiheys ilmoitetaan alla.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokittain.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Infektiot	Keuhkokuume Ylähengitystieinfektio Bronkiitti Nielutulehdus Nuha Sinuiitti Influenssa Nenänietulehdus Suun ja nielun hiiwasieni-infektio Virtsatieinfektio	Yleinen
	Virusperäinen hengitystieinfektio	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosrokko ja ihottuma	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Silmät	Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Sydän	Supraventrikulaarinen takyarytmia Takykardia Eteisvärinä	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Suunielun kipu	Yleinen
	Dysfonia	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	Yleinen
	Suun kuivuus	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Selkäkipu	Yleinen
	Murtumat	Melko harvinainen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Keuhkokuume

Tutkimuksessa CTT116853 keuhkokuumeen esiintyvyyttä tarkasteltiin yhteensä 1 810 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt keuhkoastma (seulontavaiheen bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo 45 % viitearvosta, keskihajonta 13 %) ja joista 65 %:lla oli ollut keskivaikea/vaikea keuhkoastman pahenemisvaihe tutkimusta edeltävänä vuonna. Trelegy Ellipta -valmistetta saaneilla potilailla havaittiin suurempi keuhkokuumeetapahtumien ilmaantuvuus 24 tutkimusviikon aikana (20 potilasta, 2 %) verrattuna potilaisiin, jotka saivat budesonidi/formoterolia (7 potilasta, < 1 %). Sairaalahoitoa vaatineita keuhkokuumeetapauksia esiintyi 1 %:lla Trelegy Ellipta -valmistetta saaneista potilaista ja < 1 %:lla budesonidi/formoterolia saaneista potilaista 24 tutkimusviikon aikana. Yksi kuolemaan johtanut keuhkokuumeetapaus raportoitiin Trelegy Ellipta -valmistetta saaneella potilaalla. Niiden 430 potilaan alaryhmässä, joita hoidettiin 52 viikon ajan, keuhkokuumeetapauksia raportoitiin sekä Trelegy Ellipta- että budesonidi/formoteroliryhmässä 2 %:lla potilaista. Keuhkokuumeen ilmaantuvuus Trelegy Ellipta -hoidolla vastaa flutikasonifuroaatti-vilanterolivalmistetta (FF/VI) arvioineissa kliinisissä keuhkoastmatutkimuksissa FF/VI 100/25 -ryhmässä havaittua ilmaantuvuutta.

Keuhkokuumeen esiintyvyyttä tarkasteltiin yhteensä 10 355 potilaalla 52 viikon CTT116855-tutkimuksessa, joilla oli keuhkoastma ja anamneesissa keskivaikeita tai vaikeita pahenemisvaiheita edeltävien 12 kuukauden aikana (seulontavaiheen bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo 46 % viitearvosta, keskihajonta 15 %). Keuhkokuumeen ilmaantuvuus oli 8 % (317 potilasta) Trelegy Ellipta -ryhmässä (n = 4 151), 7 % (292 tutkittavaa) flutikasonifuroaatti-

vilanterolihoitoa saaneilla (n = 4 134) ja 5 % (97 tutkittavaa) umeklidinium-vilanterolihoitoa saaneilla (n = 2 070). Kuolemaan johtaneita keuhkokuumeetapauksia esiintyi Trelegy Ellipta -valmistetta saaneista 4 151 potilaasta 12:lla (3,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti), flutikasonifuroaatti-vilanterolia saaneista 4 134 potilaasta 5:llä (1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti) ja umeklidinium-vilanterolia saaneista 2 070 potilaasta 5:llä (2,9 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus aiheuttaa todennäköisesti merkkejä, oireita tai haittavaikutuksia, jotka liittyvät valmisteen yksittäisten komponenttien farmakologisiin vaikutuksiin (esim. Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, lisämunaisten vajaatoiminta, luiden mineraalitiheyden väheneminen, suun kuivuminen, silmien akkommodaatiohäiriöt, takykardia, rytmihäiriöt, vapina, päänsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, hyperglykemia ja hypokalemia).

Trelegy Ellipta -valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen yhteydessä potilaalle annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja hänen vointiaan seurataan asianmukaisesti tarpeen mukaan.

Sydänselktiivisten beetasalpaajien käyttöä on harkittava vain, jos vilanterolin huomattavan yliannostuksen vaikutukset ovat kliinisesti huolestuttavia, eikä tukihoitotoimenpiteisiin saada vastetta. Sydänselktiivisten beetasalpaajien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut bronkospasmeja.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava Myrkytystietokeskuksen ohjeita, mikäli mahdollista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergisten lääkeaineiden ja antikolinergien yhd.valm.sis.kolm.yhd. kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL08.

#### Vaikutusmekanismi

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanteroli on synteettisen kortikosteroidin, pitkävaikutteisen muskariinireseptorin salpaajan ja pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin (ICS/LAMA/LABA) inhaloitava yhdistelmävalmiste. Inhaloituina umeklidinium ja vilanteroli vaikuttavat paikallisesti hengitysteissä ja saavat aikaan keuhkoputkien laajenemisen eri mekanismeilla, ja flutikasonifuroaatti lievittää tulehdusreaktiota.

#### *Flutikasonifuroaatti*

Flutikasonifuroaatti on kortikosteroidi, jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus. Tarkkaa mekanismia, jonka kautta flutikasonifuroaatti vaikuttaa keuhkohtaumataudin oireisiin, ei tunneta. Kortikosteroideilla on osoitettu olevan hyvin monenlaisia vaikutuksia useisiin tulehdusreaktioon osallistuviin solutyyppeihin (esim. eosinofiileihin, makrofageihin, lymfosyytteihin) ja välittäjäaineisiin (esim. sytokiineihin ja kemokiineihin).

### *Umeklidinium*

Umeklidinium on pitkävaikutteinen muskariinireseptorin salpaaja (antikolinergi). Umeklidinium laajentaa keuhkoputkia estämällä kilpailevasti asetyylikoliinin sitoutumista muskariinireseptoreihin hengitysteiden sileissä lihaksissa. Sitoutuminen ihmisen muskariinireseptoreiden M3-alatyyppiin on hitaasti palautuvaa *in vitro*, ja prekliinisessä mallissa suoraan keuhkoihin annettuna sen vaikutus kestää pitkään *in vivo*.

### *Vilanteroli*

Vilanteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-adrenergisten reseptorien agonisti (LABA). Beeta<sub>2</sub>-agonistien, myös vilanterolin, farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasin stimuloitumisesta. Adenyylaattisyklaasi on entsyymi, joka katalysoi adenosiinitrifosfaatin (ATP) muuttumista sykliseksi 3',5'-adenosiinimonofosfaatiksi (sykliseksi AMP:ksi). Syklisen AMP:n lisääntyminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaatioon ja estää välittömän yliherkkyyksireaktion välittäjäaineiden vapautumisen soluista, erityisesti syöttösoluista.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Sydämen elektrofysiologia*

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutusta QT-aikaan ei ole arvioitu perusteellisessa QT-ajan tutkimuksessa (TQT). TQT-tutkimuksissa, joissa arvioitiin FF/VI-valmistetta ja umeklidinium-vilanteroli (UMEC/VI) -valmistetta, ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia QT-aikaan kliinisillä FF-, UMEC- ja VI-annoksilla.

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia QTc-aikaan ei havaittu tarkastelussa, joka käsitti 911 keuhkohtaumatautipotilaan keskitetysti tulkitut EKG-käyrät enimmillään 24 viikon flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolialtistuksen ajalta, eikä niiden 210 tutkittavan alaryhmässä, joiden altistus kesti enimmillään 52 viikkoa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa annetun Trelegy Ellipta -valmisteen (92/55/22 mikrogrammaa) tehoa potilailla, joilla on kliinisesti todettu keuhkohtaumatauti, on arvioitu kahdessa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa ja yhdessä vertailukelpoisuustutkimuksessa (non-inferioriteettitutkimus). Kaikki kolme tutkimusta olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja monikeskustutkimuksia, joihin otettujen potilaiden oli oltava oireisia, CAT-testin (COPD Assessment Test) pisteet  $\geq 10$ , ja potilaiden oli tullut käyttää päivittäistä ylläpitohoitoa keuhkohtaumataudin hoitoon vähintään kolmen kuukauden ajan ennen tutkimuksen aloitusta.

FULFIL (CTT116853) oli 24-viikon tutkimus (N = 1 810), jossa Trelegy Ellipta -hoitoa (92/55/22 mikrogrammaa) verrattiin kahdesti vuorokaudessa annettuun budesonidi-formoterolihoitoon 400/12 mikrogrammaa (BUD/FOR), ja jossa alaryhmä potilaita (n = 430) jatkoi hoitoa jopa 52 viikkoa. Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli seulentavaiheessa 45 % viitearvosta, ja 65 %:lla potilaista oli anamneesissa vähintään yksi keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe edeltäneen vuoden aikana.

IMPACT (CTT116855) oli 52 viikon tutkimus (N = 10 355), jossa Trelegy Ellipta -hoitoa (92/55/22 mikrogrammaa) verrattiin flutikasonifuroaatti-vilanterolihoitoon 92/22 mikrogrammaa (FF/VI) ja umeklidinium-vilanterolihoitoon 55/22 mikrogrammaa (UMEC/VI). Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli seulentavaiheessa 46 % viitearvosta, ja yli 99 %:lla potilaista oli anamneesissa vähintään yksi keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe edeltäneen vuoden aikana.

FULFIL- ja IMPACT-tutkimuksissa yleisimpiä tutkimuksen aloituksessa ilmoitettuja keuhkohtaumataudin lääkityksiä olivat ICS+LABA+LAMA-yhdistelmä (28 % FULFIL-tutkimuksessa ja 34 % IMPACT-tutkimuksessa), ICS+LABA-yhdistelmä (29 % ja 26 %), LAMA+LABA-yhdistelmä (10 % ja 8 %) ja LAMA (9 % ja 7 %). Nämä potilaat saattoivat käyttää

myös muita keuhkohtaumatautilääkkeitä (esim. mukolyytteja tai leukotrieenireseptorin antagonisteja).

Tutkimus 200812 oli 24 viikon vertailukelpoisuustutkimus (non-inferioriteetti) (N = 1 055) potilailla, joilla oli ollut edeltävien 12 kuukauden aikana keskivaikeita tai vaikeita pahenemisvaiheita.

Tutkimuksessa verrattiin Trelegy Ellipta -hoitoa (92/55/22 mikrogrammaa) FF/VI (92/22 mikrogrammaa) + UMEC-hoitoon (55 mikrogrammaa), joka annettiin moni-inhalaattorihoitona samanaikaisesti kerran vuorokaudessa.

#### Keuhkofunktio

FULFIL-tutkimuksessa Trelegy Ellipta -hoidon bronkodilataatiovaikutukset tulivat esiin ensimmäisenä hoitopäivänä ja säilyivät 24 viikon hoitajakson ajan (FEV<sub>1</sub>-arvon keskimuutos lähtötilanteesta oli 90–222 ml päivänä 1 ja 160–339 ml viikolla 24). Trelegy Ellipta paransi merkittävästi (p < 0,001) keuhkofunktiota, jonka määritelmänä oli jäännös-FEV<sub>1</sub>-arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 24 (ks. taulukko 1). Keuhkofunktion paraneminen säilyi potilaiden alaryhmässä, jossa hoitoa jatkettiin viikolle 52 asti.

Taulukko 1. Keuhkofunktion päätetapahtuma FULFIL-tutkimuksessa

	Trelegy Ellipta	BUD/FOR	Hoitojen ero (95 % CI)
	(N= 911)	(N = 899)	Vertailu BUD/FOR-hoitoon
Jäännös-FEV <sub>1</sub> -arvo (l) viikolla 24, pienimmän neliösumman keskimuutos lähtötilanteesta (keskivirhe) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

FEV<sub>1</sub> = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; l = litraa; LS = pienin neliösumma (least squares); SE = keskivirhe; N = lähtöryhmien mukaisen populaation potilasmäärä; CI = luottamusväli, <sup>a</sup> Tilastollisesti merkitsevä ero FF/UMEC/VI- ja BUD/FOR-hoitojen välillä todettiin myös muina arviointijankohtina (viikot 2, 4 ja 12).

IMPACT-tutkimuksessa Trelegy Ellipta paransi merkittävästi (p < 0,001) keuhkofunktiota verrattuna FF/VI- ja UMEC/VI-hoitoihin 52 hoitoviikon ajan (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 – Keuhkofunktion päätetapahtuma IMPACT-tutkimuksessa

	Trelegy Ellipta	FF/VI	UMEC/VI	Hoitojen ero (95 % CI)	
	(N = 4 151)	(N = 4 134)	(N = 2 070)	Trelegy vs. FF/VI	Trelegy vs. UMEC/VI
Jäännös-FEV <sub>1</sub> -arvo (l) viikolla 52, pienimmän neliösumman keskimuutos lähtötilanteesta (keskivirhe) <sup>a</sup>	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069

FEV<sub>1</sub> = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; l = litraa; LS = pienin neliösumma (least squares); SE = keskivirhe; N = lähtöryhmien mukaisen populaation potilasmäärä; CI = luottamusväli, <sup>a</sup> Tilastollisesti merkitsevät erot FF/UMEC/VI- ja FF/VI-hoitojen, sekä FF/UMEC/VI- ja UMEC/VI-hoitojen välillä todettiin myös muina arviointijankohtina (viikot 4, 16, 28 ja 40).

Tutkimuksessa 200812 Trelegy Ellipta paransi jäännös-FEV<sub>1</sub>-arvoa lähtötilanteesta viikolle 24 vähintään samanarvoisesti kuin kahdesta erillisestä inhalaattorista annettu FF/VI+UMEC-hoito. Etukäteen määritetty samanarvoisuuden raja-arvo oli 50 ml.

#### Pahenemisvaiheet

IMPACT-tutkimuksessa 52 viikon aikana Trelegy Ellipta vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää merkittävästi (p < 0,001) 15 % (95 % CI 10–20) verrattuna FF/VI-hoitoon (0,91 vs. 1,07 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja 25 % (95 % CI 19–30) verrattuna UMEC/VI-hoitoon (0,91 vs. 1,21 tapahtumaa potilasvuotta kohti). FULFIL-tutkimuksessa 24 viikon aikana saatujen tietojen perusteella Trelegy Ellipta vähensi keskivaikeiden/vaikeiden

pahenemisvaiheiden vuotuista määrää merkitsevästi ( $p = 0,002$ ) 35 % (95 % CI 14–51) BUD/FOR-hoitoon verrattuna.

IMPACT-tutkimuksessa Trelegy Ellipta pidensi aikaa ensimmäiseen keskivaikeaan/vaikeaan pahenemisvaiheeseen ja pienensi merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riskiä verrattuna sekä FF/VI-hoitoon (14,8 %; 95 % CI 9,3–19,9) että UMEC/VI-hoitoon (16,0 %; 95 % CI 9,4–22,1), kun mittarina oli ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika. FULFIL-tutkimuksessa 24 viikon aikana Trelegy Ellipta pienensi merkitsevästi keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riskiä verrattuna BUD/FOR-hoitoon (33 %; 95 % CI 12–48;  $p = 0,004$ ).

IMPACT-tutkimuksessa Trelegy Ellipta -hoito vähensi vaikeiden (eli sairaalahoitoa vaativien tai kuolemaan johtavien) pahenemisvaiheiden vuotuista määrää 13 % verrattuna FF/VI-hoitoon (95 % CI -1–24;  $p = 0,064$ ). Trelegy Ellipta -hoito vähensi vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää merkitsevästi 34 % verrattuna UMEC/VI-hoitoon (95 % CI 22–44;  $p = 0,001$ ).

#### *Terveyteen liittyvä elämänlaatu*

Trelegy Ellipta paransi merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) terveyteen liittyvää elämänlaatua SGRQ-kyselyn (St George's Respiratory Questionnaire) kokonaispisteillä mitattuna, sekä FULFIL-tutkimuksessa viikolla 24 verrattuna BUD/FOR-hoitoon (-2,2 yksikköä; 95 % CI -3,5 – -1,0), että IMPACT-tutkimuksessa viikolla 52 verrattuna FF/VI-hoitoon (-1,8 yksikköä; 95 % CI -2,4 – -1,1) ja UMEC/VI-hoitoon (-1,8 yksikköä; 95 % CI -2,6 – -1,0).

FULFIL-tutkimuksessa terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä paranema SGRQ-kokonaispisteillä mitattuna viikolla 24 oli Trelegy Ellipta -hoitoa saaneilla yleisempää kuin BUD/FOR-ryhmässä (50 % ja 41 %), vasteen vs. vasteettomuuden vetosuhde (OR) oli 1,41 (95 % CI 1,16–1,70). Myös IMPACT-tutkimuksessa terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä paranema SGRQ-kokonaispisteillä mitattuna viikolla 52 oli Trelegy Ellipta -ryhmässä yleisempää kuin FF/VI- ja UMEC/VI-ryhmissä (42 %, 34 % ja 34 %). OR vs. FF/VI oli 1,41 (95 % CI 1,29–1,55) ja OR vs. UMEC/VI 1,41 (95 % CI 1,26–1,57). Kaikki hoitojen väliset vertailut olivat tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,001$ ).

FULFIL-tutkimuksessa CAT-testissä vasteen ( $\geq 2$  pisteen vähenemä lähtötilanteesta) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 24 oli Trelegy Ellipta -ryhmässä merkitsevästi suurempi ( $p < 0,001$ ) kuin BUD/FOR-ryhmässä (53 % vs. 45 %; OR 1,44; 95 % CI 1,19–1,75). IMPACT-tutkimuksessa CAT-testissä vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52 oli Trelegy Ellipta -ryhmässä merkitsevästi suurempi (42 %;  $p < 0,001$ ) kuin FF/VI-ryhmässä (37 %; OR 1,24; 95 % CI 1,14–1,36) ja UMEC/VI-ryhmässä (36 %; OR 1,28; 95 % CI 1,15–1,43).

#### *Oireiden lievittyminen*

Hengenahdistusta mitattiin TDI-kyselyn (Transition Dyspnoea Index) fokaalisella pistemäärällä FULFIL-tutkimuksen viikolla 24 ja IMPACT-tutkimuksen viikolla 52 (osajoukko potilaista,  $n = 5\ 058$ ). FULFIL-tutkimuksessa TDI-kyselyssä vasteen ( $\geq 1$  yksikön muutos) saavuttaneiden osuus oli Trelegy Ellipta -ryhmässä merkitsevästi suurempi ( $p < 0,001$ ) kuin BUD/FOR-ryhmässä (61 % vs. 51 %; OR 1,61; 95 % CI 1,33–1,95). Myös IMPACT-tutkimuksessa vasteen saavuttaneiden osuus oli merkitsevästi suurempi ( $p < 0,001$ ) Trelegy Ellipta -ryhmässä (36 %) kuin FF/VI-ryhmässä (29 %; OR 1,36; 95 % CI 1,19–1,55) ja UMEC/VI-ryhmässä (30 %; OR 1,33; 95 % CI 1,13–1,57).

FULFIL-tutkimuksessa Trelegy Ellipta lievitti keuhkohtaumataudin päivittäisiä oireita E-RS: COPD -kyselyn kokonaispisteissä mitattuna ( $\geq 2$  yksikön vähenemä lähtötilanteesta) verrattuna BUD/FOR-hoitoon. Viikoilla 21–24 vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ( $p < 0,001$ ) Trelegy Ellipta -ryhmässä kuin BUD/FOR-ryhmässä (47 % ja 37 %; OR 1,59; 95 % CI 1,30–1,94).

### *Kohtauslääkkeen käyttö*

FULFIL-tutkimuksessa Trelegy Ellipta vähensi merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) kohtauslääkkeen käyttöä viikoilla 1–24 verrattuna BUD/FOR-hoittoon (hoitojen ero -0,2 käyttökertaa vuorokaudessa; 95 % CI -0,3 – -0,1).

IMPACT-tutkimuksessa Trelegy Ellipta vähensi merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) kohtauslääkkeen käyttöä (käyttökertoja vuorokaudessa) kullakin 4 viikon ajanjaksolla verrattuna FF/VI- ja UMEC/VI-hoitoihin. Viikoilla 49–52 ero oli -0,28 käyttökertaa (95 % CI -0,37 – -0,19) verrattuna FF/VI-hoittoon ja -0,30 käyttökertaa (95 % CI -0,41 – -0,19) verrattuna UMEC/VI-hoittoon.

### *Yöheräily*

IMPACT-tutkimuksessa Trelegy Ellipta vähensi keuhkohtaumataudista johtuvien yöheräilyjen keskiarvoista määrää tilastollisesti merkitsevästi verrattuna FF/VI-hoittoon (-0,05; 95 % CI -0,08 – -0,01;  $p = 0,005$ ) ja UMEC/VI-hoittoon (-0,10; 95 % CI -0,14 – -0,05;  $p < 0,001$ ) viikoilla 49–52. Yöheräilykertojen todettiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi myös kaikissa muissa aikapisteissä UMEC/VI-ryhmässä ( $p < 0,001$ ) ja kaikissa, paitsi kahdessa aikapisteessä FF/VI-ryhmässä ( $p \leq 0,021$ ).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trelegy Ellipta -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kun flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin yhdistelmää annettiin inhalaationa yhdestä inhalaattorista terveille henkilöille, kunkin komponentin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin silloin, kun vaikuttavia aineita annettiin joko flutikasonifuroaatti-vilanteroliyhdistelmänä tai umeklidinium-vilanteroliyhdistelmänä tai pelkkänä umeklidiniumhoitona.

FF/UMEC/VI-valmisteen populaatiofarmakokinetiikan analyysit tehtiin kolmen vaiheen III tutkimuksen yhdistetystä aineistosta, joka sisälsi 821 keuhkohtaumatautipotilasta. Kun FF/UMEC/VI-hoito annettiin yhdestä inhalaattorista (kolmoisyhdistelmänä), systeemiset flutikasonifuroaatti-, umeklidinium- ja vilanterolipitoisuudet (vakaan tilan  $C_{max}$  ja AUC) olivat kahden inhalaattorin FF/VI + UMEC, kaksoisyhdistelmien (FF/VI ja UMEC/VI) sekä yksittäisten inhaloitujen lääkeaineiden (FF, UMEC ja VI) vaihteluvälin puitteissa. Kovariaattianalyysin perusteella flutikasonifuroaatin näennäinen puhdistuma oli suurempi (42%) verrattaessa FF/VI-valmistetta FF/UMEC/VI-valmisteseen. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

### Imeytyminen

#### *Flutikasonifuroaatti*

Kun flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolivalmistetta annettiin inhalaationa terveille koehenkilöille, flutikasonifuroaatin maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutettiin 15 minuutin kuluttua. Kun flutikasoni-vilanterolia annettiin inhalaationa, flutikasonifuroaatin absoluuttinen hyötyosuus oli 15,2 % annoksesta, mikä johtui lähinnä keuhkoihin päätyneen inhaloidun annoksen osan imeytymisestä. Suun kautta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen flutikasonifuroaatti-vilanteroliannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 6 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli enimmillään 1,6-kertaista.

#### *Umeklidinium*

Kun flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolivalmistetta annettiin inhalaationa terveille koehenkilöille, umeklidiniumin maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutettiin 5 minuutin kuluttua. Inhaloidun umeklidiniumin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 13 % annoksesta. Suun kautta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen umeklidiniumannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 7–10 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli 1,5–2-kertaista.

### *Vilanteroli*

Kun flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolivalmistetta annettiin inhalaationa terveille koehenkilöille, vilanterolin maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutettiin 7 minuutin kuluttua. Inhaloidun vilanterolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 27 %. Suun kautta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen umeklidinium-vilanteroliannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 6 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli 1,5-kertaista.

### Jakautuminen

#### *Flutikasonifuroaatti*

Laskimoon annetun flutikasonifuroaatin jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa 661 litraa. Flutikasonifuroaatin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. Plasman proteiineihin sitoutunut flutikasonifuroaatin osuus oli ihmisen plasmassa suuri, keskimäärin > 99,6 % *in vitro*.

#### *Umeklidinium*

Laskimoon annetun umeklidiniumin jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa 86 litraa. Plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli ihmisen plasmassa keskimäärin 89 % *in vitro*.

### *Vilanteroli*

Laskimoon annetun vilanterolin vakaan tilan aikainen jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa keskimäärin 165 litraa. Vilanterolin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. Plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli ihmisen plasmassa keskimäärin 94 % *in vitro*.

### Biotransformaatio

#### *Flutikasonifuroaatti*

*In vitro* -tutkimuksissa todettiin, että flutikasonifuroaatti metaboloituu lähinnä CYP3A4:n (sytokromi P450 -entsyymien 3A4) välityksellä ja on kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Flutikasonifuroaatin ensisijainen metaboliareitti on S-fluorometyylikarbotioaattiryhmän hydrolysoituminen metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti heikentynyt kortikosteroidivaikutus. Systeminen altistus metaboliiteille on pieni.

#### *Umeklidinium*

*In vitro* -tutkimuksissa todettiin, että umeklidinium metaboloituu lähinnä CYP2D6:n (sytokromi P450 -entsyymien 2D6) välityksellä ja on kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Umeklidiniumin ensisijaiset metaboliareitit ovat oksidaatio (hydroksylaatio, O-dealkylaatio) ja sen jälkeen konjugaatio (glukuronidaatio jne.). Näin muodostuu lukuisia metaboliitteja, joiden farmakologinen vaikutus on kanta-ainetta heikompi tai joiden farmakologista vaikutusta ei ole selvitetty. Systeminen altistus metaboliiteille on pieni.

### *Vilanteroli*

*In vitro* -tutkimuksissa todettiin, että vilanteroli metaboloituu lähinnä CYP3A4:n (sytokromi P450 -entsyymien 3A4) välityksellä ja on kuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Vilanterolin ensisijainen metaboliareitti on O-dealkylaatio useiksi metaboliiteiksi, joilla on huomattavasti kanta-ainetta heikompi beeta<sub>1</sub>- ja beeta<sub>2</sub>-agonistivaikutus. Ihmisellä toteutetussa tutkimuksessa, jossa radioaktiivisesti leimattua vilanterolia annettiin suun kautta, plasman metaboliaprofiilit vastasivat suurta ensikierron metaboliaa. Systeminen altistus metaboliiteille on pieni.

### Eliminaatio

#### *Flutikasonifuroaatti*

Flutikasonifuroaatin näennäinen plasman eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 24 tuntia, kun flutikasonifuroaatti-vilanterolia annettiin inhalaationa. Laskimoon annettuna eliminaatiovaiheen puoliintumisaika oli keskimäärin 15,1 tuntia. Laskimoon annetun lääkeaineen puhdistuma plasmasta oli 65,4 litraa tunnissa. Laskimoon annetusta annoksesta noin 2 % erittyi virtsaan. Suun kautta annettu

flutikasonifuroaatti poistui ihmiselimistöstä pääasiassa metaboloitumalla, ja metaboliitit erittyivät lähes yksinomaan ulosteeseen. Alle 1 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyi virtsaan.

#### *Umeklidinium*

Inhalaationa 10 vuorokauden ajan annetun umeklidiniumin eliminaation puoliintumisaika plasmasta oli keskimäärin 19 tuntia. Vakaassa tilassa 3–4 % vaikuttavasta aineesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Laskimoon annetun lääkeaineen plasmapuhdistuma oli 151 litraa tunnissa. Laskimoon annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta noin 58 % erittyi ulosteeseen ja noin 22 % virtsaan. Lääkkeestä peräisin olevan materiaalin erittyminen ulosteeseen laskimoon annetun annoksen jälkeen osoittaa erittymistä sappeen. Suun kautta annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 92 % erittyi pääasiallisesti ulosteeseen. Alle 1 % suun kautta annetusta annoksesta (1 % todetusta radioaktiivisuudesta) erittyi virtsaan, mikä viittaa merkityksettömän vähäiseen imeytymiseen oraalisen annoksen jälkeen.

#### *Vilanteroli*

Inhalaationa 10 vuorokauden ajan annetun vilanterolin eliminaation puoliintumisaika plasmasta oli keskimäärin 11 tuntia. Laskimoon annetun vilanterolin plasmapuhdistuma oli 108 litraa tunnissa. Radioaktiivisesti merkityn oraalisen vilanterolin annon jälkeen 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 30 % ulosteeseen. Vilanteroli eliminoitui ensisijaisesti metaboloitumalla, minkä jälkeen metaboliitit erittyivät virtsaan ja ulosteeseen.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Iän vaikutusta flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyysissä. Kliinisesti merkittäviä, annosmuutoksia vaativia vaikutuksia ei havaittu.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutuksia ei ole arvioitu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Flutikasonifuroaatti-vilanterolilla ja umeklidinium-vilanterolilla on kuitenkin tehty tutkimuksia, joissa ei havaittu systeemisen flutikasonifuroaatti-, umeklidinium- tai vilanterolialtistuksen suurenemista. Proteiineihin sitoutumista arvioitiin *in vitro* -tutkimuksissa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ja terveillä koehenkilöillä. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittävää näyttöä muuttuneesta proteiineihin sitoutumisesta.

Hemodialyysin vaikutuksia ei ole tutkittu.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Flutikasonifuroaatti-umeklidinium-vilanterolin vaikutuksia ei ole arvioitu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Flutikasonifuroaatti-vilanterolilla ja umeklidinium-vilanterolilla on kuitenkin tehty tutkimuksia.

Trelegy Ellipta -valmisteessa olevaa flutikasonifuroaatti-vilanterolikomponenttia arvioitiin potilasryhmässä, joka kattoi kaikki maksan vajaatoiminnan vaikeusasteet (Child–Pugh-luokka A, B tai C). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen altistus flutikasonifuroaatille oli enimmillään kolme kertaa suurempi (FF 184 mikrogrammaa). Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat saivat puolikkaan annoksen (FF 92 mikrogrammaa). Vaikealla maksan vajaatoiminnalla ei tällä annoksella havaittu vaikutuksia systeemiseen altistumiseen. Varovaisuutta suositellaan siksi keskivaikeassa ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, mutta erityisiä annosmuutoksia ei suositella maksan toiminnan perusteella. Vilanterolin systeeminen altistus ei suurentunut merkitsevästi.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu merkkejä systeemisen altistuksen suurenemisesta umeklidiniumille eikä vilanterolille ( $C_{\max}$  ja AUC). Umeklidiniumia ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.



### *Muut erityisryhmät*

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä arvioitiin myös etnisen taustan, sukupuolen ja painon vaikutusta flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin farmakokinetiikkaan.

Flutikasonifuroaatin AUC<sub>(ss)</sub>-estimaatit olivat 113:lla FF/UMEC/VI-hoitoa yhdestä inhalaattorista (27 % tutkittavista) saaneella itä-aasialaisella (japanilais- ja itä-aasialaistaustaisella) keuhkohtaumatautipotilaalla keskimäärin 30 % suuremmat kuin valkoihoisilla tutkittavilla. Nämä suuremmat systeemiset altistukset jäävät kuitenkin alle sen kynnyksarvon, jolla flutikasonifuroaatti indusoi seerumin ja virtsan kortisolipitoisuuksien laskua, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Etninen tausta ei vaikuttanut umeklidiniumin eikä vilanterolin farmakokineettisiin parametreihin keuhkohtaumatautipotilailla.

Flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin systeemisissä altistuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, jotka edellyttäisivät annoksen muuttamista etnisen taustan, sukupuolen tai painon perusteella.

Muihin potilasominaisuuksien osalta, hitailla CYP2D6-metaboloijilla tehdyssä tutkimuksessa CYP2D6-geenin polymorfian ei todettu kliinisesti merkittävästi vaikuttavan systeemiseen umeklidiniumaltistukseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa havaitut flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin tai vilanterolin farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset olivat joko glukokortikoideille, muskariinireseptorin salpaajille tai beeta<sub>2</sub>-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia. Flutikasonifuroaatin, umeklidiniumin ja vilanterolin antaminen yhdessä koirille ei aiheuttanut merkittäviä uusia toksisia vaikutuksia, tai pelkkään flutikasonifuroaattiin, umeklidiniumiin tai vilanteroliin liittyvien odotettujen löydösten huomattavaa pahenemista.

#### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

##### *Flutikasonifuroaatti*

Flutikasonifuroaatti ei ollut genotoksinen standarditesteissä, eikä karsinogeeninen rottien ja hiirten koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa altistustasoilla, jotka AUC-arvon perusteella vastasivat 1,4-kertaisesti (rotta) ja 2,9-kertaisesti (hiiri) ihmisille suositellun päivittäisen 92 mikrogramman flutikasonifuroaattiannoksien aikaansaamaa altistusta.

##### *Umeklidinium*

Umeklidinium ei ollut genotoksinen standardoiduissa sarjatesteissä, eikä karsinogeeninen hiirien ja rottien koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa, joissa altistus AUC-arvon perusteella oli hiirillä  $\geq 20$ -kertainen ja rotilla  $\geq 17$ -kertainen verrattuna päivittäisen 55 mikrogramman umeklidiniumannoksen ihmiselle aiheuttamaan kliiniseen altistukseen.

##### *Vilanteroli*

Vilanteroli (alfa-fenyylisinnamaattina) ja trifenylylietikkahappo eivät olleet genotoksisia, minkä perusteella vilanteroli (trifenataattina) ei aiheuta genotoksista vaaraa ihmisille. Vilanterolitrifenataatti aiheutti proliferatiivisia vaikutuksia naarasrottien ja -hiirten lisääntymiselimissä ja rotan aivolisäkkeessä elinikäisissä inhalaatiotutkimuksissa, mikä vastasi muista beeta<sub>2</sub>-agonisteista tehtyjä havaintoja. Kasvainten ilmaantuvuus ei suurentunut rotilla eikä hiirillä, kun laskettu altistus AUC-arvon perusteella oli hiirillä 0,9-kertainen ja rotilla 22-kertainen verrattuna päivittäisen 22 mikrogramman vilanteroliannoksen tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä.

#### Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus

Flutikasonifuroaatilla, umeklidiniumilla ja vilanterolilla ei ollut haittavaikutuksia uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

### *Flutikasonifuroaatti*

Flutikasonifuroaatti ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla, mutta se viivästytti kehitystä rotilla ja aiheutti kaneille keskenmenoja emolle toksisilla annoksilla. Rotilla ei havaittu kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus AUC-arvon perusteella oli 6,6-kertainen verrattuna päivittäisen 92 mikrogramman annosten tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä. Flutikasonifuroaattilla ei ollut rottien pre- eikä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

### *Umeklidinium*

Umeklidinium ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa rotan ihon alle annettu umeklidinium johti emon painonnousun hidastumiseen ja ruoan kulutuksen vähenemiseen, sekä vieroittamattomien poikasten painon vähäiseen laskuun, kun emoille annettu annos oli 180 mikrogrammaa/kg/vrk (AUC-arvon perusteella laskettuna noin 61-kertainen verrattuna päivittäisen 55 mikrogramman umeklidiniumannoksen tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä).

### *Vilanteroli*

Vilanteroli ei ollut teratogeeninen rotilla. Kaneilla toteutetuissa inhalaatiotutkimuksissa vilanteroli aiheutti samanlaisia vaikutuksia, kuin muilla beeta<sub>2</sub>-agonisteilla (suulakihalkio, avoimet silmäluomet, rintalastan segmenttien yhteen luutumisen ja raajojen taipuminen/kiertyminen virheasentoon). Ihon alle annettuna ei havaittu vaikutuksia, kun altistus AUC-arvon perusteella oli 62-kertainen verrattuna päivittäisen 22 mikrogramman annosten tuottamaan kliiniseen altistukseen ihmisellä. Vilanterolilla ei ollut rottien pre- eikä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Laatikon ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 6 viikkoa

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30° C.

Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Pidä inhalaattori sinetöidyssä laatikossaan suojassa kosteudelta. Poista inhalaattori pakkauksesta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Kirjoita inhalaattorin etiketissä ja kotelossa olevaan, sille varattuun tilaan päivämäärä, jolloin inhalaattori tulee hävittää. Päivämäärä kirjoitetaan heti, kun inhalaattori on otettu esiin laatikostaan.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Ellipta-inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, beige suukappaleen suojus ja annoslaskuri. Se on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on silikageeliä sisältävä kuivatusainepussi. Laatikossa on repäistävä foliokansi.

Inhalaattori on moniosainen laite, jonka valmistusaineet ovat polypropeeni, HDPE, polyoksimetyyleeni, polybutyleenitereftalaatti, akryylinitriilibutadieenistyreeni, polykarbonaatti ja ruostumaton teräs.

Inhalaattori sisältää kaksi alumiinifoliolaminaattiliuskaa, joista saadaan yhteensä 14 tai 30 annosta (14 tai 30 päivän tarvetta vastaava määrä). Jokainen annos yhdessä liuskassa sisältää flutikasonifuroaattia, ja toisessa liuskassa jokainen annos sisältää umeklidiniumia (bromidina) ja vilanterolia (trifenataattina).

Pakkauskoost: 14 tai 30 annoksen inhalaattorit.  
Kerrannaispakkaus 90 (3 inhalaattoria, jossa 30 annoksen inhalaattoreita).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Potilaiden on huuhdeltava suu vedellä inhalaation jälkeen. Vettä ei saa niellä.

Ellipta-laite sisältää valmiiksi annosteltuja annoksia, ja se on käyttövalmis.

Inhalaattori on pakkauksessa, jonka sisällä on kosteutta vähentävä kuivatusainepussi. Kuivatusainepussi on hävitettävä. Sitä ei saa avata, niellä, eikä sen sisältöä saa joutua hengitysteihin. Potilasta tulee neuvua, että pakkausta ei saa avata, ennen kuin potilas on valmis inhaloimaan annoksen.

Laite on suljettuna, kun se otetaan ensimmäisen kerran pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen - päiväys” tulisi kirjoittaa sille varattuun tilaan laitteen etiketissä ja kotelossa. Päiväys pitää lisätä heti, kun inhalaattori on otettu pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen -päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Laatikko voidaan hävittää avaamisen jälkeen.

Jos laitteen kansi avataan ja suljetaan lääkettä ottamatta, annos menetetään. Menetetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voida enää käyttää.

Yhdellä inhalaatiokerralla ei voi ottaa vahingossa liikaa lääkettä eikä kaksinkertaista annosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1236/001  
EU/1/17/1236/002  
EU/1/17/1236/003

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.11.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Glaxo Operations (UK) Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
Iso-Britannia

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOPAKKAUS (YKSITTÄISPAKKAUKSET)**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trelegy Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/umeklidinium/vilanteroli

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

#### **3. APUAINEET**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, annosteltu

1 inhalaattori, jossa 14 annosta

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Inhalaatioon

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

Käytettävä ennen:

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1236/001  
EU/1/17/1236/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

trelegy ellipta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN ETIKETTI (BLUE BOX -TIEDOILLA -  
KERRANNAISPAKKAUS)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trelegy Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/umeclidinium/vilanteroli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 55 mikrogrammaa umeclidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeclidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

**3. APUAINEET**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Kerrannaispakkaus: 90 annosta (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Inhalaatioon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1236/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trelegy ellipta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**FOLIOLAMINAATTILAATIKKO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA – VAIN KERRANNAISPAKKAUS)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trelegy Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu flutikasonifuroaatti/umeklidinium/vilanteroli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi inhaloitu annos sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

**3. APUAINEET**

Apuaineet: laktoosi ja magnesiumstearaatti  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, annosteltu

1 inhalaattori, jossa 30 annosta

Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

KERRAN VUOROKAUDESSA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

Käytettävä ennen:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

trelegy ellipta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**FOLIOLAMINAATTILAATIKON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trelegy Ellipta 92/55/22 mikrog inhalaatiojauhe  
*fluticasonum furoas/umeclidinium/vilanterolum*

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
GSK Logo

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Älä avaa ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.  
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

14 annosta  
30 annosta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LAITTEEN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Trelegy Ellipta 92/55/22 mikrog inhalaatiojauhe  
*fluticasonum furoas/umeclidinium/vilanterolum*  
Inhalaatioon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.  
Käytettävä ennen:

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

14 annosta  
30 annosta

**6. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Trelegy Ellipta 92 mikrogrammaa/55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, annosteltu

flutikasonifuroaatti/umeclidinium/vilanteroli

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trelegy Ellipta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trelegy Ellipta -valmistetta
3. Miten Trelegy Ellipta -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trelegy Ellipta -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa  
Vaiheittaiset käyttöohjeet

#### 1. Mitä Trelegy Ellipta on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Trelegy Ellipta on

Trelegy Ellipta sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta, flutikasonifuroaattia, umeclidiniumbromidia ja vilanterolia. Flutikasonifuroaatti kuuluu kortikosteroidien lääkeaineryhmään, josta käytetään usein pelkästään nimitystä steroidit. Umeclidiniumbromidi ja vilanteroli kuuluvat keuhkoputkia laajentavien lääkeaineiden ryhmään, josta käytetään nimitystä bronkodilaattorit.

##### Mihin Trelegy Ellipta -valmistetta käytetään

Trelegy Ellipta -valmistetta käytetään aikuisten keuhkohtaumataudin (COPD) hoitoon. Keuhkohtaumatauti on pitkäaikainen sairaus, jossa ilmenee hengitysvaikeuksia, jotka vähitellen pahenevat.

Keuhkohtaumataudissa keuhkoputkia ympäröivät lihakset supistuvat, jolloin hengittäminen vaikeutuu. Tämä lääke laajentaa näitä lihaksia keuhkoissa ja vähentää pienten hengitysteiden turvotusta ja ärsytystä, mikä helpottaa ilman virtausta sisään ja ulos. Säännöllisesti käytettynä se voi auttaa pitämään hengitysvaikeudet hallinnassa ja vähentää keuhkohtaumataudin vaikutuksia jokapäiväisessä elämässä.

**Trelegy Ellipta -valmistetta on käytettävä joka päivä, ei vain silloin kun sinulla on hengitysvaikeuksia tai muita keuhkohtaumataudin oireita. Trelegy Ellipta -valmistetta ei tule käyttää äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen lievittämiseen.** Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengitettävää

(inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia). Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ei ole nopeavaikutteista kohtauslääkettä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trelegy Ellipta -valmistetta

### Älä käytä Trelegy Ellipta -valmistetta:

- jos olet allerginen flutikasonifuroaatile, umeklidiniumille, vilanterolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Trelegy Ellipta -valmistetta

- jos sinulla on **astma** (Älä käytä Trelegy Ellipta -valmistetta astman hoitoon)
- jos sinulla on **sydänvaivoja** tai **korkea verenpaine**
- jos sinulla on **maksasairaus**
- jos sinulla on **keuhkotuberkuloosi** tai **jokin pitkäkestoinen tai hoitamaton infektio**
- jos sinulla on silmänsairaus, josta käytetään nimitystä **ahdaskulmaglaukooma**
- jos sinulla on suurentunut **eturauhanen**, **virtsaamisvaikeuksia** tai **virtsaumpi**
- jos sinulla on **epilepsia**
- jos sinulla on **kilpirauhasvaivoja**
- jos veresi **kaliumpitoisuus on alhainen**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos huomaat näön hämärtymistä tai muita **näköhäiriöitä**.

**Tarkista asia lääkäriltä**, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

### Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

Jos sinulla ilmenee puristavaa tunnetta rintakehässä, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti Trelegy Ellipta -annoksen ottamisen jälkeen:

**Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon**, sillä kyseessä voi olla vakava tila, jota kutsutaan nimellä paradoksaalinen bronkospasmi.

### Silmäoireet Trelegy Ellipta -hoidon aikana

Jos sinulla ilmenee kipua tai epämukavuuden tuntua silmissä, tilapäistä näön hämärtymistä, näet valokehiä tai värittyneitä näkymiä, sekä silmien punoitusta Trelegy Ellipta -hoidon aikana:

**Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon**, sillä nämä voivat olla oireita akuutin ahdaskulmaglaukooman kohtauksesta.

### Keuhkokuume

Koska käytät tätä lääkettä keuhkohtaumataudin hoitoon, sinulla saattaa olla suurentunut riski sairastua keuhkokuumeeseen. Ks. kohdasta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” oireet, joihin sinun on syytä kiinnittää huomiota, kun käytät tätä lääkettä.

**Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy tällaisia oireita.**

### Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### Muut lääkevalmisteet ja Trelegy Ellipta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jos et ole varma mitä lääkkeesi sisältää, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten tämä lääke tehoaa tai ne voivat todennäköisemmin altistaa haittavaikutuksille. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- beetasalpaajat (kuten propranololi), joita käytetään korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon
- ketokonatsoli tai itrakonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- klaritromysiini tai telitromysiini, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- ritonaviiri tai kobisistaatti, joita käytetään HIV-infektion hoitoon
- valmisteet, jotka alentavat kaliumin määrää veressä, kuten esimerkiksi diureetit (nesteenoistolääkkeet) tai jotkut keuhkoastmataudin ja astman hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten metyyliksantiini tai steroidit)
- muut tämän valmisteen kaltaiset pitkävaikutteiset lääkkeet, joita käytetään hengitysvaikeuksien hoitoon, esim. tiotropium tai indakateroli. Älä käytä Trelegy Ellipta -valmistetta, jos käytät jo näitä lääkkeitä.

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa haluta seurata tilaasi tarkemmin, jos käytät jotakin näistä valmisteista, koska ne voivat lisätä Trelegy Ellipta -valmisteen haittavaikutuksia.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Ei tiedetä, erittyvätkö tämän lääkkeen sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Trelegy Ellipta -valmisteen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä imetyksen aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

### **Trelegy Ellipta sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on todennut, ettei elimistösi siedä (intoleranssi) joitakin sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

## **3. Miten Trelegy Ellipta -valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Suosittelun annos** on yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa, samaan vuorokauden aikaan joka päivä. Lääke otetaan vain kerran vuorokaudessa, sillä sen vaikutus kestää 24 tuntia.

**Älä käytä lääkettä enempää kuin lääkäri on määrännyt.**

### **Käytä Trelegy Ellipta -valmistetta säännöllisesti**

On hyvin tärkeää, että käytät Trelegy Ellipta -valmistetta joka päivä lääkärin ohjeiden mukaan. Tämä auttaa sinua pysymään oireettomana koko päivän ja yön.

Trelegy Ellipta -valmistetta **ei** tule käyttää **äkillisen hengenhädistyskohtauksen tai hengityksen vinkumisen** lievittämiseen. Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengittävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia).

### **Miten laitetta käytetään**

Katso yksityiskohtaiset tiedot tämän pakkausselosteen kohdasta ”*Vaihteelliset käyttöohjeet*”.

Trelegy Ellipta on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa.

Trelegy Ellipta -valmiste on käyttövalmis, kun foliolaminaattilaatikko avataan.

### **Jos oireet eivät lieydy**

Jos keuhkohtaumataudin oireet (hengenhdistus, hengityksen vinkuminen, yskä) eivät lieydy tai pahenevat, tai jos käytät nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi tavallista useammin:

**ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.**

### **Jos käytät enemmän Trelegy Ellipta -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat suuremman annoksen tätä lääkettä, **kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta**, sillä saatat tarvita lääkärin hoitoa. Jos mahdollista, näytä heille laite, lääkepakkaus tai tämä pakkausseloste. Sydämesi saattaa sykkiä normaalia nopeammin tai sinulla voi olla vapiseva olo, näköhäiriöitä, kuiva suu tai päänsärkyä.

### **Jos unohtat käyttää Trelegy Ellipta -valmistetta**

**Älä inhalo kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.** Inhalo vain seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos hengityksesi alkaa vinkua tai sinulle tulee hengenhdistusta, ota nopeavaikutteista hengitettävää kohtauslääkettäsi (esim. salbutamolia) ja ota yhteyttä lääkäriin.

### **Jos lopetat Trelegy Ellipta -valmisteen käytön**

Käytä tätä lääkettä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Älä keskeytä hoitoa, vaikka voitisi olisi jo parempi, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin, sillä oireesi saattavat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Allergiset reaktiot**

Allergiset reaktiot Trelegy Elliptalle ovat harvinaisia (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta).

Jos sinulla on jokin seuraavista oireista Trelegy Elliptan oton jälkeen, **lopetä tämän lääkkeen käyttö ja kerro lääkärille välittömästi.**

- ihottuma tai ihon punoitus, nokkosrokko (*urtikaria*)
- turvotus, pääasiassa kasvojen ja suun turvotus (*angioedeema*)
- hengityksen vinkuminen, yskä tai hengitysvaikeudet
- äkillinen heikkouden tai huimauksen tunne (joka voi johtaa pyörtymiseen tai tajuttomuuteen).

### **Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen**

Jos hengityksesi vaikeutuu tai hengityksen vinkuminen pahenee välittömästi tämän lääkkeen käytön jälkeen, **lopetä lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

### **Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla (yleinen haittavaikutus)**

**Kerro lääkärille**, jos sinulla on jokin seuraavista oireista, kun käytät Trelegy Ellipta -valmistetta – ne voivat olla keuhkokuumeen oireita:

- kuume tai vilunväristykset
- lisääntynyt limaneritys, liman värin muuttuminen
- yskän tai hengitysvaikeuksien paheneminen

### **Yleiset haittavaikutukset**

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- hiivasieni-infektion aiheuttamia aristavia, koholla olevia läiskiä suussa tai kurkussa (kandidiaasi). Suun huuhteleminen vedellä heti Trelegy Ellipta -valmisteen käytön jälkeen voi auttaa estämään tämän haittavaikutuksen.

- nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektio
- ylähengitysteiden infektio
- nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus
- suun takaosan ja kurkun kipu
- nenän sivuonteloiden tulehdus
- keuhkoputkentulehdus (*bronkiitti*)
- flunssa (*influenssa*)
- nuhakuume
- päänsärky
- yskä
- kipu virtsaamisen yhteydessä ja tiheä virtsaamistarve (mahdollisia virtsatieinfektion merkkejä)
- nivelkipu
- selkäkipu
- ummetus.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla sadasta:**

- epäsäännöllinen sydämen syke
- nopeampi sydämen syke
- käheys
- luiden haurastuminen, joka voi johtaa luunmurtumiin
- suun kuivuminen.

### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:**

- allergiset reaktiot (ks. edellä kohdassa 4)

### **Muut haittavaikutukset**

Muita haittavaikutuksia on esiintynyt, mutta niiden tarkka yleisyys ei ole tiedossa (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin):

- näön hämärtyminen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Trelegy Ellipta -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, laatikossa ja laitteessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä inhalaattori sinetöidyssä laatikossaan suojassa kosteudelta. Poista laite laatikosta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Kun pakkaus on avattu, laitetta voidaan käyttää enintään 6 viikkoa. Aika alkaa siitä päivämäärästä, kun pakkaus on avattu. Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan päivämäärä, johon mennessä lääke on heitettävä pois. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

Jos laitetta säilytetään jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Trelegy Ellipta sisältää**

Vaikuttavat aineet ovat flutikasonifuroaatti, umeklidiniumbromidi ja vilanteroli.

Yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 92 mikrogrammaa flutikasonifuroaattia, 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia vastaten 55 mikrogrammaa umeklidiniumia, sekä 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohdasta 2 ”Trelegy Ellipta sisältää laktoosia”) ja magnesiumstearaatti.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Trelegy Ellipta on inhalaatiojauhe, annosteltu.

Ellipta-inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, beige suukappaleen suojus ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on repäistävä foliokansi. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän kuivatusainepussin.

Vaikuttavat aineet ovat valkoista jauhetta, ja ne on pakattu erillisiin alumiinifolioliuskoihin, jotka ovat inhalaattorin sisällä. Yhdessä inhalaattorissa on joko 14 tai 30 annosta (14 tai 30 päivän tarvetta vastaava määrä). Saatavana on myös kerrannaispakkaus, jossa on 90 annosta (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta) (90 päivän tarvetta vastaava määrä).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole markkinoilla.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Glaxo Operations UK Ltd (Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Tanska**

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

**Saksa**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Ranska**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Irlanti**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Alankomaat**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norja**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 397000  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**Iso-Britannia**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

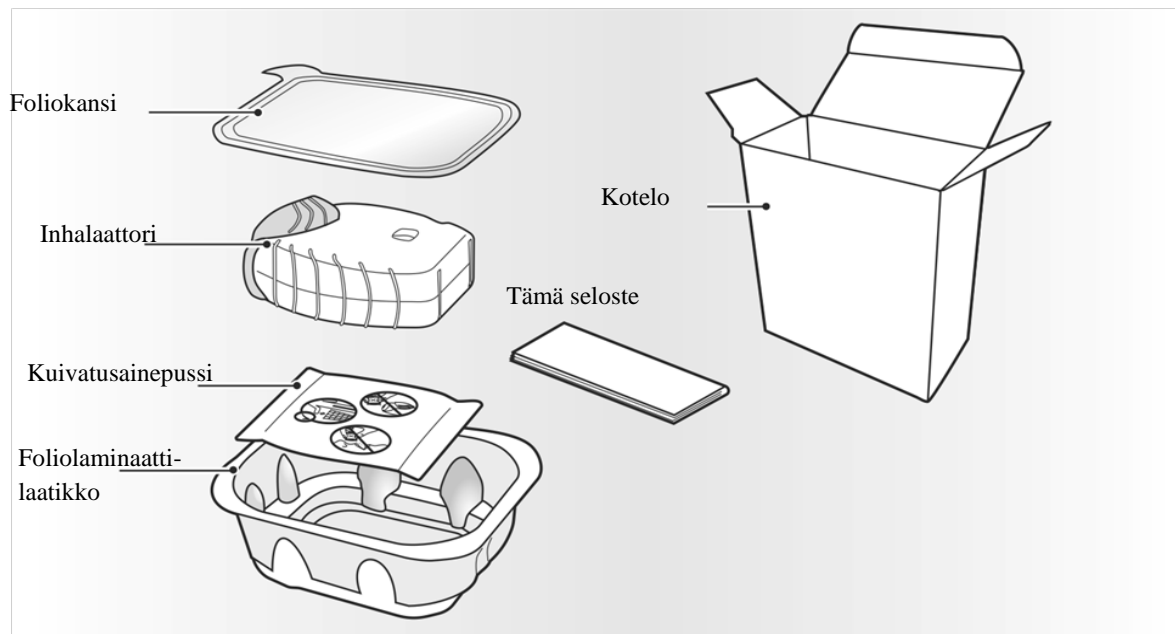
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Vaiheittaiset käyttöohjeet

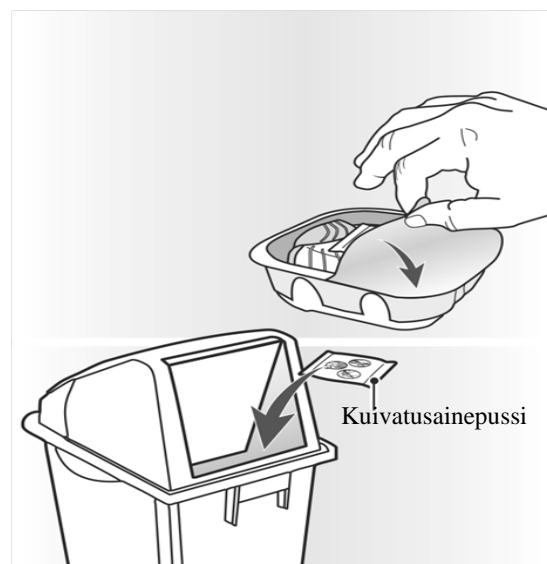
### Mikä Ellipta-inhalaattori on?

Kun käytät Trelegy Ellipta -valmistetta ensimmäistä kertaa, sinun ei tarvitse tarkistaa, että laite toimii oikein; se sisältää valmiiksi annosteltuja annoksia, ja on heti käyttövalmis.

### Trelegy Ellipta -inhalaattorin kotelon sisältö



Inhalaattori on foliolaminaattilaatikossa. **Älä avaa foliolaminaattilaatikkoa, ennen kuin olet valmis ottamaan lääkeannoksen.** Kun olet valmis käyttämään inhalaattoria, irrota foliokansi avatakseen foliolaminaattilaatikon. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän kuivatusainepussin. Heitä tämä kuivatusainepussi pois – **älä** avaa, syö äläkä hengitä sitä.



Inhalaattori on suljettuna, kun otat sen pois foliolaminaattilaatikosta. **Älä avaa inhalaattoria ennen kuin olet valmis ottamaan lääkeannoksen.** Kirjoita "Käytettävä ennen -päiväys" sille varattuun tilaan laitteen etiketissä ja kotelossa. "Käytettävä ennen -päiväys" on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. **Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää.** Laatikon voi heittää pois avaamisen jälkeen

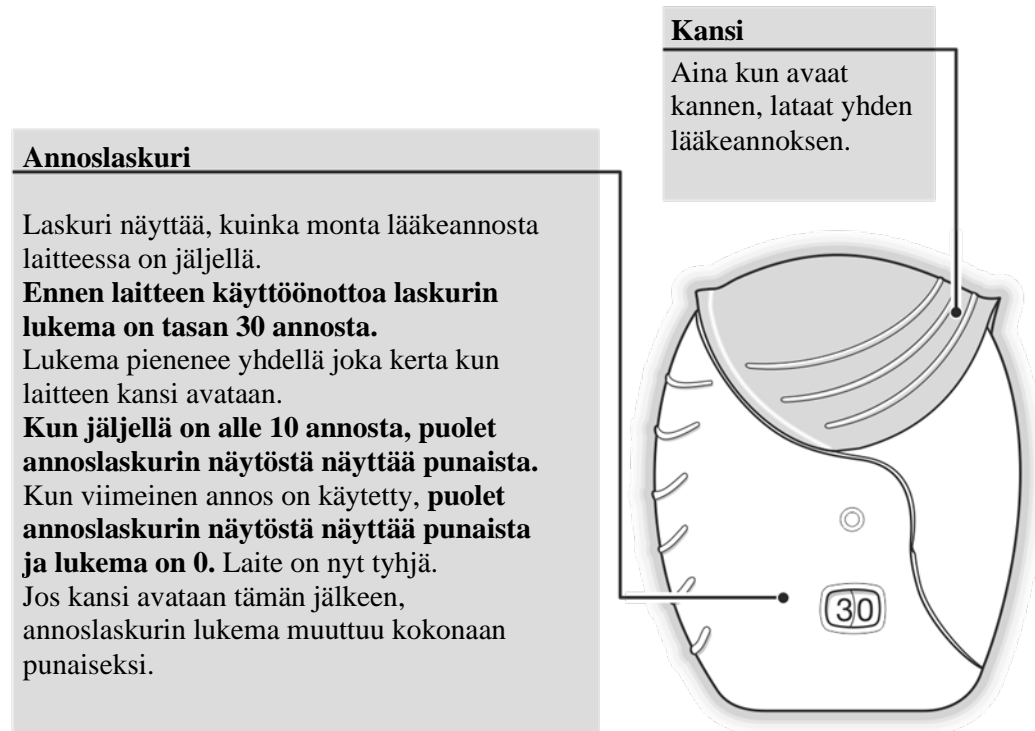
Alla olevat vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat sekä 30 annoksen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) että 14 annoksen (14 päivän tarvetta vastaava määrä) Ellipta-inhalaattoria.

## 1) Lue tämä ennen kuin aloitat

**Jos avaat ja suljet laitteen kannen ottamatta lääkettä, menetät yhden annoksen.**

Menetetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voi enää käyttää.

Yhdellä hengenvedolla (inhalaatiolla) ei voi ottaa vahingossa ylimääräistä tai kaksinkertaista annosta.



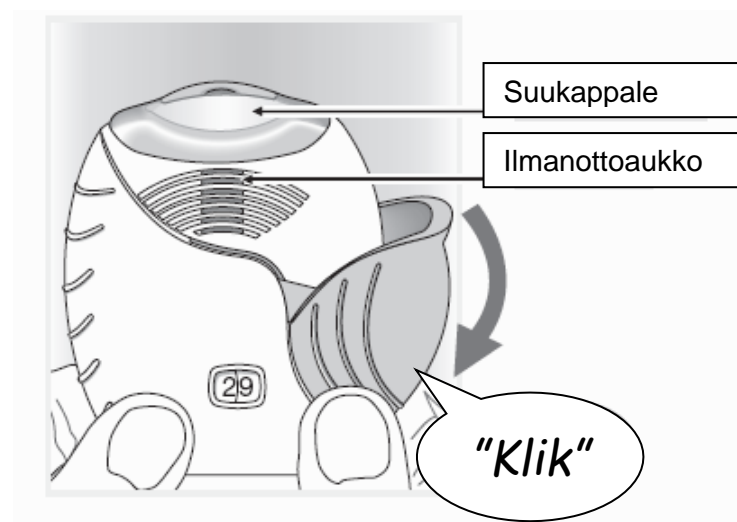
Kun jäljellä on alle 10 annosta 14 annoksen laitteelle, puolet annoslaskurin näytöstä näyttää punaista. Kun viimeinen annos on käytetty, annoslaskurin näyttö näyttää puoliksi punaista ja lukema on 0. Annoslaskurin näyttö näyttää kokonaan punaista, jos kansi avataan uudelleen.

## 2) Valmistelee annos

**Avaa kansi vasta, kun olet valmis ottamaan annoksen.**

**Älä ravista laitetta.**

- Liu'uta kansi laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ("klik").



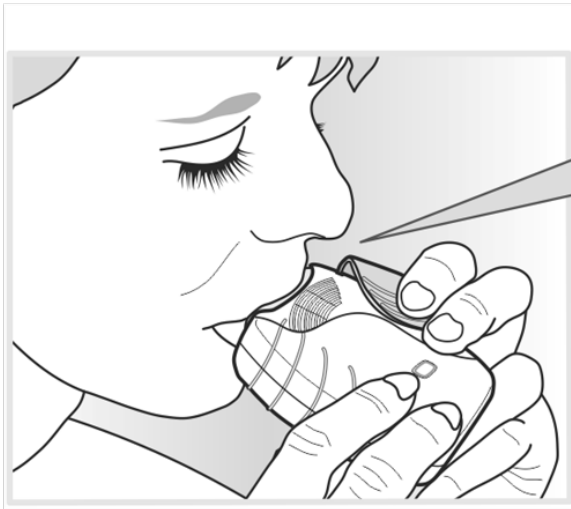
Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee **yhdellä**.

- **Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen ("klik") jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta.** Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.
- **Älä ravista laitetta missään vaiheessa.**

### 3) Lääkkeen ottaminen

- **Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt.** Älä hengitä laitteeseen.
- **Vie suukappale huulien väliin ja purista huulet tiukasti sen ympärille.** Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi.



Suukappale on muotoiltu siten, että huulet sopivat tiiviisti sen ympärille, kun annos otetaan. Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi.

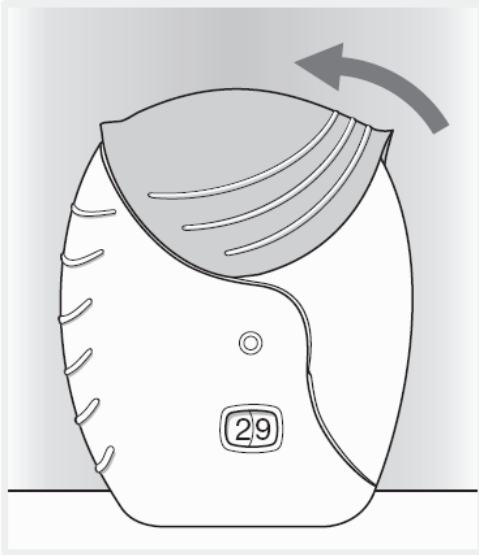
- Hengitä sisään yksi pitkä, tasainen ja syvä sisäänveto. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).
- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.

**Lääke ei välttämättä tunnu tai maistu miltään, vaikka käytätkin laitetta oikein.**

Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

### 4) Sulje laitteen kansi ja huuhtelee suu

- **Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.**



- **Huuhtele suu vedellä lääkkeenoton jälkeen. Älä niele.**  
Tämä vähentää mahdollista lääkkeen aiheuttamaa suun ja kurkun ärsytystä.