

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Temybric Ellipta 92 mikrograma/55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava isporučenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 92 mikrograma flutikazonfuroata, 65 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 55 mikrograma umeklidinija, i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata). To odgovara odmjerenj dozi od 100 mikrograma flutikazonfuroata, 74,2 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 62,5 mikrograma umeklidinija, i 25 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna isporučena doza sadrži približno 25 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani (prašak inhalata).

Bijeli prašak u svijetlosivom inhalatoru (Ellipta) s bež poklopcem nastavka za usta i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Temybric Ellipta indiciran je kao terapija održavanja u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) koji nisu adekvatno liječeni kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg β_2 -agonista ili kombinacijom dugodjelujućeg β_2 -agonista i dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora (za učinke na kontrolu simptoma i prevenciju egzacerbacija vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena i maksimalna doza je jedna inhalacija lijeka Temybric Ellipta od 92/55/22 mikrograma jedanput na dan, svaki dan u isto doba.

Ako bolesnik propusti dozu, sljedeću dozu treba inhalirati idući dan u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije. Temybric Ellipta treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Temybric Ellipta u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indicaciju KOPB-a.

Način primjene

Temybric Ellipta namijenjen je isključivo za inhaliranje.

Upute za uporabu:

Upute u nastavku koje opisuju uporabu inhalatora Ellipta s 30 doza (terapija za 30 dana) odnose se i na inhalator Ellipta s 14 doza (terapija za 14 dana).

a) Pripremite dozu

Otvorite poklopac kada ste spremni inhalirati dozu. Nemojte tresti inhalator.

Povucite poklopac prema dolje skroz do kraja, sve dok ne čujete 'klik'. Lijek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde. Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete 'klik', inhalator neće isporučiti dozu i trebate ga vratiti ljekarniku i zatražiti savjet.

b) Kako inhalirati lijek

Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode, ali nemojte izdisati u inhalator.

Stavite nastavak za usta među usne i čvrsto ga obujmite usnama. Nemojte prstima blokirati otvore za zrak tijekom primjene.

- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite taj dah koliko god dugo možete (najmanje 3 – 4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Nastavak za usta možete očistiti suhom maramicom prije zatvaranja poklopca.

c) Zatvorite inhalator i isperite usta

Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.

Isperite usta vodom nakon korištenja inhalatora, ali nemojte progutati vodu.

Time ćete smanjiti vjerojatnost pojave nuspojava poput boli u ustima ili grlu.

Za dodatne upute o rukovanju inhalatorom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Astma

Temybric Ellipta ne smije se primjenjivati u bolesnika s astmom jer nije ispitivan u toj populaciji bolesnika.

Nije za akutnu primjenu

Nema kliničkih podataka koji bi poduprli primjenu lijeka Temybric Ellipta za liječenje akutnih epizoda bronhospazma ili akutne egzacerbacije KOPB-a (npr. kao terapije za hitno ublažavanje simptoma).

Pogoršanje bolesti

Pojačano korištenje kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma može ukazivati na slabiju kontrolu bolesti. U slučaju pogoršanja KOPB-a tijekom liječenja lijekom Temybric Ellipta potrebno je ponovno ocijeniti stanje bolesnika i režim liječenja KOPB-a.

Bolesnici ne smiju prekinuti liječenje lijekom Temybric Ellipta bez liječničkog nadzora jer se nakon prekida njegove primjene simptomi mogu vratiti.

Paradoksalni bronhospazam

Primjena flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola može uzrokovati paradoksalni bronhospazam praćen nastupom piskanja pri disanju i nedostatka zraka odmah nakon primjene, što može biti opasno po život. U slučaju paradoksalnog bronhospazma potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom Temybric Ellipta. Treba ocijeniti bolesnikovo stanje i po potrebi uvesti neku drugu terapiju.

Kardiovaskularni učinci

Nakon primjene antagonista muskarinskih receptora i simpatomimetika, uključujući umeklidinij i vilanterol, mogu nastupiti kardiovaskularni učinci poput srčanih aritmija, npr. fibrilacije atrijske i tahikardije. Stoga Temybric Ellipta treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s nestabilnom ili po život opasnom kardiovaskularnom bolešću.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije koji se liječe lijekom Temybric Ellipta treba nadzirati zbog mogućih sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 5.2).

Sistemijski učinci kortikosteroida

Svi inhalacijski kortikosteroidi mogu imati sistemske učinke, osobito ako se dugotrajno primjenjuju u visokim dozama. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja nego kod primjene peroralnih kortikosteroida.

Smetnje vida

Kod primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida mogu se javiti smetnje vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamagljen vid ili druge smetnje vida, treba razmotriti njegovo upućivanje oftalmologu radi ocjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne korioretinopatije (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), prijavljene nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

Popratne bolesti

Temybric Ellipta treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom te u bolesnika s neuobičajeno dobrim odgovorom na beta₂-adrenergičke agoniste.

Temybric Ellipta treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s tuberkulozom pluća te u bolesnika s kroničnim ili neliječnim infekcijama.

Antikolinergičko djelovanje

Temybric Ellipta treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s glaukomom uskog kuta ili retencijom mokraće. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta te ih uputiti da prestanu primjenjivati Temybric Ellipta i odmah se obrate svom liječniku ako se razvije bilo koji od tih znakova ili simptoma.

Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala hospitalizaciju. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to nije uvjerljivo dokazano u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika od pneumonije između pojedinih lijekova iz skupine inhalacijskih kortikosteroida.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om jer se kliničke manifestacije takvih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacija KOPB-a.

Faktori rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, nizak indeks tjelesne mase (ITM) i težak oblik KOPB-a.

Hipokalijemija

Agonisti beta₂-adrenergičkih receptora mogu u nekih bolesnika izazvati značajnu hipokalijemiju, koja može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Smanjenje razine kalija u serumu obično je prolazno i ne zahtijeva nadomjesno liječenje.

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci hipokalijemije kod primjene lijeka Temybric Ellipta u preporučenoj terapijskoj dozi. Potreban je oprez kada se Temybric Ellipta primjenjuje s drugim lijekovima koji također mogu uzrokovati hipokalijemiju (vidjeti dio 4.5).

Hiperglikemija

Agonisti beta₂-adrenergičkih receptora mogu izazvati prolaznu hiperglikemiju u nekih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci na razinu glukoze u plazmi kod primjene flutikazonfuroata/umeclidinija/vilanterola u preporučenoj terapijskoj dozi. U bolesnika sa šećernom bolešću liječenih flutikazonfuroatom/umeclidinijem/vilanterolom prijavljene su povišene razine glukoze u krvi pa to treba uzeti u obzir pri propisivanju lijeka bolesnicima koji imaju šećernu

bolest u anamnezi. Nakon uvođenja liječenja lijekom Temybric Ellipta potrebno je pobliže nadzirati razine glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne smiju primjenjivati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinički značajne interakcije posredovane flutikazonfuroatom/umeclidinijem/vilanterolom u kliničkim dozama ne smatraju se vjerojatnima zbog malih koncentracija lijeka u plazmi nakon inhaliranja doze.

Interakcija s beta-blokatorima

Blokatori beta₂-adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinak beta₂-adrenergičkih agonista, poput vilanterola. Ako su beta-blokatori neophodni, treba razmotriti kardioselektivne beta-blokatore, no oprez je potreban pri istodobnoj primjeni i neselektivnih i selektivnih beta-blokatora.

Interakcija s inhibitorima CYP3A4

I flutikazonfuroat i vilanterol brzo se uklanjaju ekstenzivnim metabolizmom prvog prolaska kroz jetru, u kojem posreduje enzim CYP3A4.

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavinom, lijekovima koji sadrže kobicistat) jer postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti i flutikazonfuroatu i vilanterolu, što bi moglo povećati potencijal za razvoj nuspojava. Istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim ako korist ne nadmašuje povećan rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kom slučaju bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg nastupa sistemskih nuspojava kortikosteroida. U zdravih je ispitanika provedeno ispitivanje s primjenom ponovljenih doza kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol (184/22 mikrograma) i ketokonazola (400 miligrama, snažan inhibitor CYP3A4). Istodobna primjena povećala je srednju vrijednost AUC₍₀₋₂₄₎ i C_{max} flutikazonfuroata za 36% odnosno 33%. Povećanje izloženosti flutikazonfuroatu bilo je povezano sa smanjenjem ponderirane srednje vrijednosti 24-satnog kortizola u serumu za 27%. Istodobna primjena povećala je srednju vrijednost AUC_(0-t) i C_{max} vilanterola za 65% odnosno 22%. Povećanje izloženosti vilanterolu nije bilo povezano s povećanjem sistemskih učinaka beta₂-agonista na srčani ritam ni razinu kalija u krvi.

Interakcija s inhibitorima CYP2D6/polimorfizmima CYP2D6

Umeclidinij je supstrat citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinija u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je u zdravih dobrovoljaca koji nemaju CYP2D6 (spori metabolizatori). Pri primjeni doze 8 puta veće od terapijske nije primijećen učinak na AUC niti C_{max} umeklidinija. Pri primjeni 16 puta veće doze primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za približno 1,3 puta, dok na C_{max} umeklidinija nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni flutikazonfuroata/umeclidinija/vilanterola s inhibitorima CYP2D6 niti pri primjeni flutikazonfuroata/umeclidinija/vilanterola u bolesnika s genetski nedostatnom aktivnošću CYP2D6 (spori metabolizatori).

Interakcija s inhibitorima P-glikoproteina

Flutikazonfuroat, umeklidinij i vilanterol supstrati su prijenosnika P-glikoproteina (P-gp). Učinak umjerenog inhibitora P-gp-a, verapamila (240 mg jedanput na dan), na farmakokinetiku umeklidinija i vilanterola u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjen je u zdravih dobrovoljaca. Nije primijećen učinak verapamila na C_{max} umeklidinija ni vilanterola. Primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za približno 1,4 puta, dok na AUC vilanterola nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne

očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola s inhibitorima P-gp-a. Nisu provedena klinička farmakološka ispitivanja nekog određenog inhibitora P-gp-a i flutikazonfuroata.

Drugi dugodjelujući antimuskarinici i dugodjelujući beta₂-adrenergički agonisti

Istodobna primjena lijeka Temybric Ellipta s drugim dugodjelujućim muskarinskim antagonistima ili dugodjelujućim beta₂-adrenergičkim agonistima nije se ispitivala te se ne preporučuje jer može potencirati nuspojave (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Hipokalijemija

Istodobno liječenje drugim lijekovima koji uzrokuju hipokalijemiju, kao što su derivati metilksantina, steroidi ili diuretici koji ne štede kalij, može potencirati mogući hipokalijemijski učinak beta₂-adrenergičkih agonista pa je potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost pri razinama izloženosti koje nisu klinički značajne (vidjeti dio 5.3).

Primjenu lijeka Temybric Ellipta u trudnica treba razmotriti samo ako očekivana korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se flutikazonfuroat, umeklidinij, vilanterol ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Međutim, u majčinu su mlijeku otkriveni drugi kortikosteroidi, muskarinski antagonisti i beta₂-adrenergički agonisti. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Temybric Ellipta, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete te korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na utjecaj flutikazonfuroata, umeklidinija ni vilanterola na plodnost muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene lijeka Temybric Ellipta bile su nazofaringitis (7%), glavobolja (5%) te infekcija gornjih dišnih putova (2%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil lijeka Temybric Ellipta temelji se na trima kliničkim ispitivanjima faze III i spontanim prijavama.

U prvom su se ispitivanju podaci o sigurnosti prikupljali u 911 bolesnika s KOPB-om koji su primali flutikazonfuroat/umeclidinij/vilanterol u dozi od 92/55/22 mikrograma jedanput na dan tijekom najviše 24 tjedna, od kojih je njih 210 primalo flutikazonfuroat/umeclidinij/vilanterol u dozi od 92/55/22 mikrograma jedanput na dan tijekom najviše 52 tjedna; ispitivanje je uključivalo aktivan usporedni lijek (ispitivanje CTT116853, FULFIL).

U drugom su se ispitivanju podaci o sigurnosti prikupljali u 527 bolesnika s KOPB-om koji su primali flutikazonfuroat/umeclidinij/vilanterol (92/55/22 mikrograma) i 528 bolesnika s KOPB-om koji su primali flutikazonfuroat/vilanterol (92/22 mikrograma) + umeclidinij (55 mikrograma) jedanput na dan tijekom najviše 24 tjedna (ispitivanje 200812).

U trećem su se ispitivanju podaci o sigurnosti prikupljali u 4151 bolesnika s KOPB-om koji je primao flutikazonfuroat/umeclidinij/vilanterol u dozi od 92/55/22 mikrograma jedanput na dan tijekom najviše 52 tjedna; ispitivanje je uključivalo dva aktivna usporedna lijeka (ispitivanje CTT116855, IMPACT).

Ako je učestalost nuspojava u tim ispitivanjima bila različita, u nastavku je navedena veća zabilježena učestalost.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	pneumonija infekcija gornjih dišnih putova bronhitis faringitis rinitis sinusitis gripa nazofaringitis kandidijaza usne šupljine i grla infekcija mokraćnih putova	često
	virusna infekcija dišnih putova	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, angioedem, koprivnjaču i osip	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	disgeuzija	manje često
Poremećaji oka	zamagljen vid (vidjeti dio 4.4) glaukom bol u oku	manje često
	povišen intraokularni tlak	rijetko
Srčani poremećaji	supraventrikularna tahiaritmija tahikardija fibrilacija atrijske	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj bol u usnoj šupljini i ždrijelu	često
	disfonija	manje često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	često
	suha usta	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija bol u leđima	često

Organski sustav	Nuspojave	Učestalost
	frakture	manje često

Opis odabranih nuspojava

Pneumonija

Među ukupno 1810 bolesnika s uznapredovalim KOPB-om (srednja vrijednost FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora pri probiru: 45% predviđene vrijednosti; standardno odstupanje: 13%), od kojih je njih 65% doživjelo umjerenu/tešku egzacerbaciju KOPB-a unutar godinu dana prije uključivanja u ispitivanje (ispitivanje CTT116853), prijavljena je viša incidencija događaja pneumonije tijekom najviše 24 tjedna u bolesnika koji su primali Temybric Ellipta (20 bolesnika, 2%) nego u onih koji su primali budesonid/formoterol (7 bolesnika, < 1%). Pneumonija koja je zahtijevala hospitalizaciju nastupila je u 1% bolesnika liječenih lijekom Temybric Ellipta i < 1% onih koji su primali budesonid/formoterol tijekom najviše 24 tjedna. Prijavljen je jedan slučaj pneumonije sa smrtnim ishodom u bolesnika koji je primao Temybric Ellipta. U podskupini od 430 bolesnika liječenih tijekom najviše 52 tjedna, prijavljena incidencija događaja pneumonije bila je jednaka u skupini liječenoj lijekom Temybric Ellipta i u onoj koja je primala budesonid/formoterol (2%). Incidencija pneumonije kod primjene lijeka Temybric Ellipta usporediva je s onom primijećenom u skupini liječenoj flutikazonfuroatom/vilanterolom (FF/VI) u dozi od 100/25 mikrograma u kliničkim ispitivanjima primjene kombinacije FF/VI kod KOPB-a.

U 52-tjednom ispitivanju koje je obuhvatilo ukupno 10 355 bolesnika s KOPB-om i umjerenim ili teškim egzacerbacijama unutar proteklih 12 mjeseci (srednja vrijednost FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora pri probiru: 46% predviđene vrijednosti; standardno odstupanje: 15%) (ispitivanje CTT116855), incidencija pneumonije iznosila je 8% (317 bolesnika) uz Temybric Ellipta (n = 4151), 7% (292 ispitanika) uz flutikazonfuroat/vilanterol (n = 4134) te 5% (97 ispitanika) uz umeklidinij/vilanterol (n = 2070). Pneumonija sa smrtnim ishodom zabilježena je u 12 od 4151 bolesnika (3,5 na 1000 bolesnik-godina) koji je primjenjivao Temybric Ellipta, 5 od 4134 bolesnika (1,7 na 1000 bolesnik-godina) koja su primjenjivala flutikazonfuroat/vilanterol te 5 od 2070 bolesnika (2,9 na 1000 bolesnik-godina) koji su primjenjivali umeklidinij/vilanterol.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje će vjerojatno izazvati znakove, simptome ili nuspojave povezane s farmakološkim djelovanjem pojedinačnih sastavnica (npr. Cushingov sindrom, kušingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kosti, suha usta, poremećaje vidne akomodacije, tahikardiju, aritmije, tremor, glavobolju, palpitacije, mučninu, hiperglikemiju i hipokalijemiju).

Nema specifične terapije za predoziranje lijekom Temybric Ellipta. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajuće praćenje.

Primjenu kardioselektivnih beta-blokatora treba razmotriti samo kod teških učinaka predoziranja vilanterolom koji su klinički značajni i ne reagiraju na potporne mjere liječenja. Kardioselektivni beta-blokatori moraju se primjenjivati uz oprez u bolesnika s bronhospazmom u anamnezi.

Daljnje zbrinjavanje mora biti u skladu s kliničkim indikacijama ili preporukama referentnog centra za trovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, uključujući trojne kombinacije s kortikosteroidima; ATK oznaka: R03AL08.

Mehanizam djelovanja

Flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol je kombinacija inhalacijskog sintetičkog kortikosteroida, dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic receptor antagonist*, LAMA) i dugodjelujućeg agonista beta₂-adrenergičkih receptora (engl. *long-acting beta₂-adrenergic agonist*, LABA) (IKS/LAMA/LABA). Nakon oralne inhalacije, umeklidinij i vilanterol djeluju lokalno u dišnim putovima i zasebnim mehanizmima djelovanja uzrokuju bronhodilataciju, dok flutikazonfuroat smanjuje upalu.

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat je kortikosteroid s jakim protuupalnim djelovanjem. Točan mehanizam djelovanja putem kojega flutikazonfuroat utječe na simptome KOPB-a nije poznat. Pokazalo se da kortikosteroidi imaju širok spektar djelovanja na više tipova stanica (npr. na eozinofile, makrofage, limfocite) i medijatore upale (npr. na citokine i kemokine).

Umeklidinij

Umeklidinij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (naziva se još i antikolinergikom). Umeklidinij ostvaruje bronhodilatacijsku aktivnost kompetitivnim inhibiranjem vezanja acetilkolina za muskarinske receptore na glatkim mišićima dišnih putova. Pokazuje polaganu reverzibilnost za podvrstu humanog M3 muskarinskog receptora *in vitro* te dugotrajno djelovanje *in vivo* kada se primijeni izravno u pluća u prekliničkim modelima.

Vilanterol

Vilanterol je dugodjelujući selektivni agonist beta₂-adrenergičkih receptora (LABA). Farmakološki učinci beta₂-adrenergičkih agonista, uključujući vilanterol, barem se djelomično mogu pripisati stimulaciji unutarstanične adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu adenozin trifosfata (ATP) u ciklički-3',5'-adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povećane razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje glatkih mišića bronha te inhibiraju otpuštanje medijatora reakcija neposredne preosjetljivosti iz stanica, osobito iz mastocita.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Učinak flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola na QT interval nije se ocjenjivao u temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval. Temeljita ispitivanja učinaka na QT interval provedena s flutikazonfuroatom/vilanterolom (FF/VI) i umeklidinijem/vilanterolom (UMEK/VI) nisu pokazala klinički značajne učinke na QT interval pri kliničkim dozama flutikazonfuroata, umeklidinija i vilanterola.

Nisu opaženi klinički značajni učinci na QTc interval pri pregledu centralno očitanih nalaza EKG-a 911 ispitanika s KOPB-om izloženih flutikazonfuroatu/umeklidiniju/vilanterolu do 24 tjedna niti u podskupini od 210 ispitanika koji su toj kombinaciji bili izloženi do 52 tjedna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Temybric Elipta (92/55/22 mikrograma) primijenjenog jedanput na dan ocjenjivala se u bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a u dvama aktivnim lijekom kontroliranim ispitivanjima i jednom ispitivanju neinferiornosti. Sva su tri ispitivanja bila multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u kojima su bolesnici morali imati simptome i rezultat

testa za ocjenu težine KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) ≥ 10 te su morali svakodnevno primjenjivati terapiju održavanja za KOPB tijekom najmanje tri mjeseca prije uključivanja u ispitivanje.

Ispitivanje FULFIL (CTT116853) bilo je 24-tjedno ispitivanje (N = 1810) koje je u jednoj podskupini ispitanika (n = 430) bilo produženo do 52 tjedna i u kojem se Temybric Ellipta (92/55/22 mikrograma) uspoređivao se s budezonidom/formoterolom u dozi od 400/12 mikrograma (BUD/FOR) primijenjenim dvaput na dan. Pri probiru je srednja vrijednost FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora iznosila 45% predviđene vrijednosti, a 65% bolesnika prijavilo je jednu ili više umjerenih/teških egzacerbacija unutar proteklih godinu dana.

Ispitivanje IMPACT (CTT116855) bilo je 52-tjedno ispitivanje (N = 10 355) u kojem se Temybric Ellipta (92/55/22 mikrograma) uspoređivao s flutikazonfuroatom/vilanterolom u dozi od 92/22 mikrograma (FF/VI) i umeklidinijem/vilanterolom u dozi od 55/22 mikrograma (UMEK/VI). Pri probiru je srednja vrijednost FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora iznosila 46% predviđene vrijednosti, a 99% bolesnika prijavilo je jednu ili više umjerenih/teških egzacerbacija unutar proteklih godinu dana.

Najčešće prijavljeni lijekovi za KOPB pri uključivanju u ispitivanja FULFIL i IMPACT bili su IKS+LABA+LAMA (28% odnosno 34%), IKS+LABA (29% odnosno 26%), LAMA+LABA (10% odnosno 8%) i LAMA (9% odnosno 7%). Ti su bolesnici mogli uzimati i neke druge lijekove za KOPB (npr. mukolitike ili antagoniste leukotrijenskih receptora).

Ispitivanje 200812 bilo je 24-tjedno ispitivanje neinferiornosti (N = 1055) u kojem se Temybric Ellipta (92/55/22 mikrograma) uspoređivao s flutikazonfuroatom/vilanterolom (92/22 mikrograma) + umeklidinijem (55 mikrograma), primijenjenima istodobno jedanput na dan različitim inhalatorima, u bolesnika s umjerenim ili teškim egzacerbacijama unutar proteklih 12 mjeseci.

Plućna funkcija

U ispitivanju FULFIL, bronhodilatacijski učinci lijeka Temybric Ellipta bili su primjetni već prvog dana liječenja, a održali su se tijekom čitavog 24-tjednog razdoblja liječenja (srednja vrijednost promjene FEV₁ u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 90 - 222 ml prvog dana te 160 - 339 ml u 24. tjednu). Temybric Ellipta značajno je poboljšao ($p < 0,001$) plućnu funkciju (definirano srednjom vrijednošću promjene najniže vrijednosti FEV₁ od početka ispitivanja do 24. tjedna) (vidjeti Tablicu 1), a to se poboljšanje održalo u podskupini bolesnika koji su nastavili liječenje do 52. tjedna.

Tablica 1. Plućna funkcija kao mjera ishoda u ispitivanju FULFIL

	Temybric Ellipta (N = 911)	BUD/FOR (N = 899)	Razlika između liječenja (95% CI)
			Usporedba s kombinacijom BUD/FOR
Najniža vrijednost FEV ₁ (l) u 24. tjednu, srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi; l = litra; LS (*least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; SE (*standard error*) = standardna pogreška, N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; CI (*confidence interval*) = interval pouzdanosti. ^aStatistički značajna razlika između liječenja za FF/UMEK/VI u odnosu na BUD/FOR opažena je i u drugim vremenskim točkama u kojima se provodila ocjena (2., 4. i 12. tjedan).

U ispitivanju IMPACT, Temybric Ellipta značajno je poboljšao ($p < 0,001$) plućnu funkciju u usporedbi s kombinacijama FF/VI i UMEK/VI tijekom 52-tjednog razdoblja (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 – Plućna funkcija kao mjera ishoda u ispitivanju IMPACT

	Temybric Ellipta (N = 4151)	FF/VI (N = 4134)	UMEK/VI (N = 2070)	Razlika između liječenja (95% CI)	
				Temybric u odnosu na FF/VI	Temybric u odnosu na UMEK/VI
Najniža vrijednost FEV ₁ (l) u 52. tjednu, srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085; 0,109	0,054 0,039; 0,069

FEV₁ = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi; l = litra; LS = metoda najmanjih kvadrata; SE = standardna pogreška, N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; CI = interval pouzdanosti. ^aStatistički značajna razlika između liječenja za FF/UMEK/VI u odnosu na FF/VI i za FF/UMEK/VI u odnosu na UMEK/VI opažena je i u drugim vremenskim točkama u kojima se provodila ocjena (4., 16., 28. i 40. tjedan).

U ispitivanju 200812, Temybric Ellipta bio je neinferioran flutikazonfuroatu/vilanterolu (FF/VI) + umeklidiniju (UMEK), primijenjenima istodobno dvama inhalatorima, s obzirom na poboljšanje najniže vrijednosti FEV₁ od početka ispitivanja do 24. tjedna. Unaprijed specificirana granična vrijednost za neinferiornost iznosila je 50 ml.

Egzacerbacije

U ispitivanju IMPACT, Temybric Ellipta je tijekom 52 tjedna značajno smanjio ($p < 0,001$) godišnju stopu umjerenih/teških egzacerbacija za 15% (95% CI: 10; 20) u odnosu na FF/VI (stopa: 0,91 naspram 1,07 događaja po bolesnik-godini) te za 25% (95% CI: 19; 30) u odnosu na UMEK/VI (stopa: 0,91 naspram 1,21 događaj po bolesnik-godini). Prema podacima prikupljenima do 24. tjedna u ispitivanju FULFIL, Temybric Ellipta je značajno smanjio ($p = 0,002$) godišnju stopu umjerenih/teških egzacerbacija za 35% (95% CI: 14; 51) u odnosu na BUD/FOR.

U ispitivanju IMPACT, Temybric Ellipta produljio je vrijeme do prve umjerene/teške egzacerbacije te je značajno smanjio ($p < 0,001$) rizik od umjerene/teške egzacerbacije, mjeren vremenom do prve egzacerbacije, i u odnosu na FF/VI (14,8%; 95% CI: 9,3; 19,9) i u odnosu na UMEK/VI (16,0%; 95% CI: 9,4; 22,1). U ispitivanju FULFIL, Temybric Ellipta značajno je smanjio rizik od umjerene/teške egzacerbacije u odnosu na BUD/FOR tijekom 24 tjedna (33%; 95% CI: 12; 48; $p = 0,004$).

U ispitivanju IMPACT, liječenje lijekom Temybric Ellipta smanjilo je godišnju stopu teških egzacerbacija (tj. onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili imale smrtni ishod) za 13% u odnosu na FF/VI (95% CI: -1; 24; $p = 0,064$). Liječenje lijekom Temybric Ellipta značajno je smanjilo godišnju stopu teških egzacerbacija za 34% u odnosu na UMEK/VI (95% CI: 22; 44; $p < 0,001$).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

Temybric Ellipta značajno je poboljšao ($p < 0,001$) kvalitetu života vezanu uz zdravlje (mjerenu ukupnim rezultatom upitnika o bolestima dišnih putova „St. George's“ [engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ]) i u ispitivanju FULFIL (24. tjedan) u usporedbi s kombinacijom BUD/FOR (-2,2 jedinice; 95% CI: -3,5; -1,0) i u ispitivanju IMPACT (52. tjedan) u usporedbi s kombinacijom FF/VI (-1,8 jedinica; 95% CI: -2,4; -1,1) i UMEK/VI (-1,8 jedinica; 95% CI: -2,6; -1,0).

Veći postotak bolesnika liječenih lijekom Temybric Ellipta odgovorio je klinički značajnim poboljšanjem SGRQ rezultata u 24. tjednu ispitivanja FULFIL u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali BUD/FOR (50% odnosno 41%; omjeri izgleda [engl. *odds ratio*, OR] za odgovor u odnosu na izostanak odgovora [1,41; 95% CI: 1,16; 1,70]), kao i u 52. tjednu ispitivanja IMPACT u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali FF/VI i UMEK/VI (42%, 34% odnosno 34%; OR u odnosu na FF/VI [1,41; 95% CI: 1,29; 1,55]; OR u odnosu na UMEK/VI [1,41; 95% CI: 1,26; 1,57]). Sve usporedbe između liječenja bile su statistički značajne ($p < 0,001$).

U ispitivanju FULFIL, udio bolesnika koji su postigli odgovor prema CAT rezultatu (koji se definirao kao smanjenje početnog rezultata za 2 jedinice ili više) u 24. tjednu bio je značajno veći ($p < 0,001$) među bolesnicima liječenima lijekom Temybric Ellipta nego među onima koji su primjenjivali

BUD/FOR (53% naspram 45%; OR 1,44; 95% CI: 1,19; 1,75). U ispitivanju IMPACT, udio bolesnika koji su postigli odgovor prema CAT rezultatu u 52. tjednu bio je značajno veći ($p < 0,001$) među bolesnicima liječenima lijekom Temybric Ellipta (42%) nego među onima koji su primjenjivali FF/VI (37%; OR 1,24; 95% CI: 1,14; 1,36) i UMEK/VI (36%; OR 1,28; 95% CI: 1,15; 1,43).

Ublažavanje simptoma

Nedostatak zraka mjerio se ukupnim rezultatom prijelaznog indeksa dispneje (eng. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI) u 24. tjednu ispitivanja FULFIL i 52. tjednu ispitivanja IMPACT (podskupina bolesnika, $n = 5058$). U ispitivanju FULFIL, udio bolesnika koji su postigli odgovor prema TDI rezultatu (koji se definirao kao najmanje 1 jedinica) bio je značajno veći ($p < 0,001$) uz Temybric Ellipta nego uz BUD/FOR (61% naspram 51%; OR 1,61; 95% CI: 1,33; 1,95). U ispitivanju IMPACT, udio bolesnika s odgovorom također je bio značajno veći ($p < 0,001$) uz Temybric Ellipta (36%) nego uz FF/VI (29%; OR 1,36; 95% CI: 1,19; 1,55) i UMEK/VI (30%; OR 1,33; 95% CI: 1,13; 1,57).

U ispitivanju FULFIL, Temybric Ellipta poboljšao je dnevne simptome KOPB-a mjerene ukupnim rezultatom na ljestvici za ocjenu dišnih simptoma kod KOPB-a (engl. *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*, E-RS:COPD) u odnosu na BUD/FOR (smanjenje početnog rezultata za ≥ 2 jedinice). Udio bolesnika s odgovorom tijekom razdoblja od 21. do 24. tjedna bio je značajno veći ($p < 0,001$) uz Temybric Ellipta nego uz BUD/FOR (47% odnosno 37%; OR 1,59; 95% CI: 1,30; 1,94).

Uporaba lijekova za hitno ublažavanje simptoma

U ispitivanju FULFIL, Temybric Ellipta značajno je smanjio ($p < 0,001$) uporabu lijekova za hitno ublažavanje simptoma između 1. i 24. tjedna u odnosu na BUD/FOR (razlika između liječenja: -0,2 primjene na dan; 95% CI: -0,3; -0,1).

U ispitivanju IMPACT, Temybric Ellipta značajno je smanjio ($p < 0,001$) uporabu lijekova za hitno ublažavanje simptoma (broj primjena na dan) u svakom 4-tjednom razdoblju u odnosu na FF/VI i UMEK/VI. Razlika između liječenja u razdoblju od 49. do 52. tjedna iznosila je -0,28 (95% CI: -0,37; -0,19) u odnosu na FF/VI te -0,30 (95% CI: -0,41; -0,19) u odnosu na UMEK/VI.

Buđenje noću

U ispitivanju IMPACT, Temybric Ellipta statistički je značajno smanjio srednju vrijednost broja buđenja noću zbog KOPB-a u odnosu na FF/VI (-0,05; 95% CI: -0,08; -0,01; $p = 0,005$) i UMEK/VI (-0,10; 95% CI: -0,14; -0,05; $p < 0,001$) između 49. i 52. tjedna. Značajna smanjenja u odnosu na kombinaciju UMEK/VI opažena su i u svim ostalim vremenskim točkama ($p < 0,001$), dok su u odnosu na kombinaciju FF/VI opažena u svim vremenskim točkama osim dvije ($p \leq 0,021$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Temybric Ellipta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kada su zdravi ispitanici inhalacijom primjenjivali kombinaciju flutikazonfuroata, umeklidinija i vilanterola u jednom inhalatoru, farmakokinetika svake sastavnice bila je slična onoj opaženoj kada se svaka od tih djelatnih tvari primjenjivala kao kombinacija flutikazonfuroat/vilanterol, kao kombinacija umeklidinij/vilanterol ili kao monoterapija umeklidinijem.

Populacijske farmakokinetičke analize za FF/UMEK/VI provedene su na temelju objedinjenih podataka o farmakokinetici prikupljenih u trima ispitivanjima faze III u 821 ispitanika s KOPB-om. Sistemske razine ($C_{\max}$ i AUC u stanju dinamičke ravnoteže) flutikazonfuroata, umeklidinija i vilanterola nakon primjene kombinacije FF/UMEK/VI u jednom inhalatoru (trojna kombinacija) bile su unutar raspona razina opaženih nakon primjene kombinacije FF/VI + UMEK dvama inhalatorima, nakon primjene dvojnih kombinacija (FF/VI i UMEK/VI), kao i nakon primjene pojedinačnih lijekova (flutikazonfuroat, umeklidinij i vilanterol). Analiza kovarijance pokazala je veći prividni klirens

flutikazonfuroata (42%) kada se FF/VI uspoređivao s kombinacijom FF/UMEK/VI; međutim, to se ne smatra klinički značajnim.

Apsorpcija

Flutikazonfuroat

Nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata/umeclidinija/vilanterola u zdravih ispitanika, flutikazonfuroat je dosegao C_{max} nakon 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost flutikazonfuroata nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata/vilanterola iznosila je 15,2%, prvenstveno zbog apsorpcije inhaliranog dijela doze lijeka isporučenog u pluća, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza flutikazonfuroata/vilanterola, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 6 dana, s kumulacijom do 1,6 puta.

Umeclidinij

Nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata/umeclidinija/vilanterola u zdravih ispitanika, umeclidinij je dosegao C_{max} nakon 5 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog umeclidinija u prosjeku je iznosila 13%, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza umeclidinija, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 7 - 10 dana, s kumulacijom 1,5 - 2 puta.

Vilanterol

Nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata/umeclidinija/vilanterola u zdravih ispitanika, vilanterol je dosegao C_{max} nakon 7 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog vilanterola iznosila je 27%, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza umeclidinija/vilanterola, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 6 dana, s kumulacijom do 1,5 puta.

Distribucija

Flutikazonfuroat

Nakon intravenske primjene flutikazonfuroata u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 661 litru. Flutikazonfuroat se u maloj mjeri vezuje za crvene krvne stanice. Stupanj vezivanja flutikazonfuroata za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* bio je visok te je u prosjeku iznosio $\geq 99,6\%$.

Umeclidinij

Nakon intravenske primjene umeclidinija u zdravih ispitanika, srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je 86 litara. Stupanj vezivanja za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* u prosjeku je iznosio 89%.

Vilanterol

Nakon intravenske primjene vilanterola u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 165 litara. Vilanterol se u maloj mjeri vezuje za crvene krvne stanice. Stupanj vezivanja za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* u prosjeku je iznosio 94%.

Biotransformacija

Flutikazonfuroat

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se flutikazonfuroat prvenstveno metabolizira posredstvom izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i da je supstrat prijenosnika P-gp-a. Primarni metabolički put za flutikazonfuroat je hidroliza skupine S-fluorometil karbotioata, kojom nastaju metaboliti sa značajno smanjenim kortikosteroidnim djelovanjem. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

Umeclidinij

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se umeclidinij prvenstveno metabolizira posredstvom izoenzima 2D6 citokroma P450 (CYP2D6) i da je supstrat prijenosnika P-gp-a. Primarni metabolički putovi za umeclidinij su oksidacijski (hidroksilacija, O-dealkilacija), a nakon njih slijedi konjugacija

(glukuronidacija itd.), čime nastaje niz metabolita koji imaju ili smanjenu farmakološku aktivnost ili njihova farmakološka aktivnost nije utvrđena. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

Vilanterol

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se vilanterol prvenstveno metabolizira posredstvom izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i da je supstrat prijenosnika P-gp-a. Primarni metabolički putovi za vilanterol su O-dealkilacija, kojom nastaje niz metabolita sa značajno smanjenim agonističkim djelovanjem na β_1 - i β_2 -adrenergičke receptore. U ispitivanju provedenom u ljudi uz primjenu radioaktivno označenog lijeka, metabolički profili u plazmi nakon peroralne primjene vilanterola bili su u skladu s opsežnim metabolizmom prvog prolaza. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

Eliminacija

Flutikazonfuroat

Prividno poluvrijeme eliminacije flutikazonfuroata iz plazme nakon inhalacijske primjene flutikazonfuroata/vilanterola u prosjeku je iznosilo 24 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon intravenske primjene u prosjeku je iznosilo 15,1 sat. Klirens iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 65,4 litre/sat. Kroz mokraću se izlučilo približno 2% intravenski primijenjene doze. Nakon peroralne primjene flutikazonfuroat se u ljudi uglavnom eliminirao metabolizmom, a metaboliti su se izlučivali gotovo isključivo u feces, dok se < 1% pronađene radioaktivne doze izlučilo u mokraću.

Umeklidinij

Poluvrijeme eliminacije umeklidinija iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 19 sati, pri čemu se u stanju dinamičke ravnoteže 3 - 4% djelatne tvari izlučilo u mokraću u neizmijenjenom obliku. Klirens iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 151 litru/sat. Nakon intravenske primjene, približno 58% primijenjene radioaktivno označene doze izlučilo se u feces, dok se približno 22% primijenjene radioaktivno označene doze izlučilo u mokraću. Izlučivanje srodnih tvari lijeka u feces nakon intravenske primjene ukazivalo je na izlučivanje u žuč. Nakon peroralne primjene, 92% primijenjene radioaktivno označene doze prvenstveno se izlučilo u feces. Manje od 1% peroralno primijenjene doze (1% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se u mokraću, što ukazuje na zanemarivu apsorpciju nakon peroralne primjene.

Vilanterol

Poluvrijeme eliminacije vilanterola iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 11 sati. Klirens vilanterola iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 108 litara/sat. Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog vilanterola, 70% radioaktivno označene doze izlučilo se u mokraću, a 30% u feces. Vilanterol se prvenstveno eliminirao metabolizmom, nakon čega je uslijedilo izlučivanje metabolita u mokraću i feces.

Posebne populacije

Starije osobe

Učinci dobi na farmakokinetiku flutikazonfuroata, umeklidinija i vilanterola ocjenjivali su se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Nisu opaženi klinički važni učinci koji bi zahtijevali prilagodbu doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinak flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola nije se ocjenjivao u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije. Međutim, provedena su ispitivanja s flutikazonfuroatom/vilanterolom i umeklidinijem/vilanterolom, u kojima nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti flutikazonfuroatu, umeklidiniju ni vilanterolu. Provedena su ispitivanja vezanja za proteine u plazmi *in vitro* u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i zdravih dobrovoljaca, u kojima nisu pronađeni klinički značajni dokazi promijenjenog vezanja za proteine.

Nisu se ispitivali učinci hemodijalize.

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak flutikazonfuroata/umeklidinija/vilanterola nije se ocjenjivao u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, provedena su ispitivanja s flutikazonfuroatom/vilanterolom te umeklidinijem/vilanterolom.

Kombinacija flutikazonfuroat/vilanterol, sadržana u lijeku Temybric Ellipta, ocjenjivala se u bolesnika sa svim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B ili C). U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije zabilježena je do tri puta veća sistemska izloženost flutikazonfuroatu (FF u dozi od 184 mikrograma), pa su bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije dobivali samo pola doze (FF u dozi od 92 mikrograma). Pri toj dozi nisu opaženi učinci na sistemska izloženost. Stoga se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije savjetuje oprez, ali se ne preporučuje nikakva specifična prilagodba doze na temelju jetrene funkcije. Sistemska izloženost vilanterolu nije se značajno povećala.

Bolesnici s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nisu pokazivali dokaze povećane sistemske izloženosti umeklidiniju ni vilanterolu (C_{max} i AUC). Umeklidinij se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Druge posebne populacije

Učinci rase, spola i tjelesne težine na farmakokinetiku flutikazonfuroata, umeklidinija i vilanterola također su se ocjenjivali u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi.

Procijenjene vrijednosti $AUC_{(ss)}$ flutikazonfuroata u 113 ispitanika s KOPB-om iz istočne Azije (japanskog i istočnoazijskog porijekla) koji su primjenjivali FF/UMEK/VI u jednom inhalatoru (27% ispitanika) bile su u prosjeku 30% više nego u ispitanika bijele rase. Međutim, te povećane razine sistemske izloženosti ispod su granične vrijednosti za smanjenje razine kortizola u serumu i mokraći inducirano flutikazonfuroatom, pa se ne smatraju klinički važnima. Rasa ispitanika nije utjecala na farmakokinetičke parametre umeklidinija ili vilanterola u ispitanika s KOPB-om.

Nisu opažene klinički važne razlike u sistemskoj izloženosti flutikazonfuroatu, umeklidiniju ili vilanterolu koje bi zahtijevale prilagodbu doze na temelju rase, spola ili tjelesne težine.

Što se tiče ostalih značajki bolesnika, u ispitivanju provedenom u slabih metabolizatora CYP2D6 nisu pronađeni dokazi klinički značajnog učinka genskog polimorfizma CYP2D6 na sistemska izloženost umeklidiniju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakološki i toksikološki učinci zabilježeni kod primjene flutikazonfuroata, umeklidinija ili vilanterola u nekliničkim ispitivanjima bili su oni koji se tipično povezuju s glukokortikoidima, antagonistima muskarinskih receptora ili agonistima beta₂-adrenergičkih receptora. Primjena kombinacije flutikazonfuroata, umeklidinija i vilanterola u pasa nije dovela do značajne nove toksičnosti ni većih pogoršanja očekivanih nalaza povezanih s primjenom samo flutikazonfuroata, umeklidinija ili vilanterola.

Genotoksičnost i kancerogenost

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat se nije pokazao genotoksičnim u standardnom skupu ispitivanja niti kancerogenim u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije na štakorima ili miševima pri razinama izloženosti 1,4 odnosno 2,9 puta većima od onih koje se postižu u ljudi nakon primjene dnevne doze flutikazonfuroata od 92 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

Umeklidinij

Umeklidinij se nije pokazao genotoksičnim u standardnom skupu ispitivanja niti kancerogenim u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije na miševima odnosno štakorima pri razinama izloženosti

≥ 20 odnosno ≥ 17 puta većima od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene dnevne doze umeklidinija od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

Vilanterol

Vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilacetatna kiselina nisu bili genotoksični, što ukazuje na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksičan rizik za ljude. Sukladno nalazima za druge beta₂-agoniste, vilanteroltrifenat je u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije imao proliferativne učinke na reproduktivni sustav ženki štakora i miševa te na hipofizu u štakora. Nije primijećeno povećanje incidencije tumora u štakora odnosno miševa pri razinama izloženosti koje su bile 0,9 odnosno 22 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene dnevne doze vilanterola od 22 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

Reproduktivna toksičnost

Flutikazonfuroat, umeklidinij i vilanterol nisu imali štetnih učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora.

Flutikazonfuroat

Flutikazonfuroat nije imao teratogenih učinaka na štakore ni kuniće, ali je usporio razvoj u štakora i izazvao abortus u kunića pri primjeni doza toksičnih za majku. Nisu primijećeni učinci na razvoj štakora pri razinama izloženosti 6,6 puta većima od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene dnevne doze od 92 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Flutikazonfuroat nije imao štetnih učinaka na prenatalni ni postnatalni razvoj štakora.

Umeklidinij

Umeklidinij nije bio teratogen u štakora ni kunića. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju supkutana primjena umeklidinija u štakora smanjila je pri rastu majčine tjelesne težine i unos hrane te blago smanjila tjelesnu težinu mladunčadi prije prestanka sisanja u ženki koje su primale dozu od 180 mikrograma/kg na dan (izloženost približno 61 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene dnevne doze umeklidinija od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Vilanterol

Vilanterol nije bio teratogen u štakora. U ispitivanjima inhalacijske primjene na kunićima vilanterol je izazvao učinke slične učincima zabilježenima kod ostalih beta₂-adrenergičkih agonista (rascjep nepca, otvorene vjeđe, spojeni segmenti prsne kosti te fleksura/malrotacija ekstremiteta). Kod supkutane primjene nisu primijećeni učinci pri izloženosti 62 puta većoj od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene dnevne doze od 22 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a. Vilanterol nije imao štetnih učinaka na prenatalni ni postnatalni razvoj štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja podloška: 6 tjedana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Inhalator čuvati u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage te izvaditi neposredno prije prve uporabe.

Napišite datum kada inhalator treba baciti na za to predviđeno mjesto na naljepnici i kutiji. Taj datum treba napisati čim se inhalator izvadi iz podloška.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Inhalator Ellipta sastoji se od svijetlosivog tijela, bež poklopca nastavka za usne i brojača doza, a zapakiran je u podložak od višeslojne folije koji sadrži vrećicu sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Podložak je zatvoren pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Inhalator je višedijelni uređaj načinjen od polipropilena, polietilena visoke gustoće, polioksimetilena, polibutilen tereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nehrđajućeg čelika.

Inhalator sadrži dvije blister trake od višeslojne aluminijske folije s ukupno 14 ili 30 doza (terapija za 14 ili 30 dana). Svaki blister u jednoj traci sadrži flutikazonfuroat, a u drugoj umeklidinij (u obliku bromida) i vilanterol (u obliku trifenatata).

Veličine pakiranja: inhalatori s 14 ili 30 doza.

Višestruko pakiranje: inhalatori s 90 (3 pakiranja s 30) doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nakon inhalacije, bolesnici trebaju isprati usta vodom, ali vodu ne smiju progutati.

Inhalator Ellipta sadrži odmjerene doze i spreman je za uporabu.

Inhalator je zapakiran u podložak u kojem se nalazi vrećica sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje treba baciti; njezin se sadržaj ne smije otvoriti, pojesti ni inhalirati. Bolesnicima treba savjetovati da ne otvaraju podložak sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze lijeka.

Kada se inhalator prvi puta izvadi iz zatvorenog podloška, nalazi se u 'zatvorenom' položaju. Datum kada lijek treba baciti treba napisati na za to predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora i kutiji. Taj datum treba napisati čim se inhalator izvadi iz podloška. Datum kada lijek treba baciti je 6 tjedana nakon datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije koristiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Ako se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhaliranja lijeka, doza će biti izgubljena. Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhaliranje.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA)

1. NAZIV LIJEKA

Temybrić Ellipta 92 mikrograma/55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani
flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 92 mikrograma flutikazonfuroata, 55 mikrograma umeklidinija (što
odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku
trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza i magnezijev stearat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
1 inhalator s 14 doza
1 inhalator s 30 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

JEDANPUT NA DAN

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.
Baciti do:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

temybric elipta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA OMOTU (S PLAVIM OKVIROM - VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA

Temybric Eliipta 92 mikrograma/55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 92 mikrograma flutikazonfuroata, 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza i magnezijev stearat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

JEDANPUT NA DAN

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1378/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

temybric ellipta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA – SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)****1. NAZIV LIJEKA**

Temybrić Ellipta 92 mikrograma/55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 92 mikrograma flutikazonfuroata, 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza i magnezijev stearat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani
1 inhalator s 30 doza.
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

JEDANPUT NA DAN

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.
Baciti do:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

temybric ellipta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA PODLOŠKU

1. NAZIV LIJEKA

Temybric Ellipta 92/55/22 µg prašak inhalata
Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GSK Logo

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati dok niste spremni za inhaliranje.
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

14 doza
30 doza

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA INHALATORU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Temybric Ellipta 92/55/22 µg prašak inhalata
Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol

Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana
Baciti do:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

14 doza
30 doza

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Temybric Ellipta 92 mikrograma/55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Temybric Ellipta i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Temybric Ellipta
 3. Kako primjenjivati Temybric Ellipta
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Temybric Ellipta
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za primjenu korak po korak

1. Što je Temybric Ellipta i za što se koristi

Što je Temybric Ellipta

Temybric Ellipta sadrži tri djelatne tvari koje se zovu flutikazonfuroat, umeklidinij bromid i vilanterol. Flutikazonfuroat pripada skupini lijekova koji se zovu kortikosteroidi ili skraćeno steroidi. Umeklidinij bromid i vilanterol pripadaju skupini lijekova koji se zovu bronhodilatatori.

Za što se Temybric Ellipta koristi

Temybric Ellipta koristi se za liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (**KOPB**) u odraslih osoba. KOPB je dugotrajna bolest koju karakteriziraju tegobe s disanjem koje se polako pogoršavaju.

U bolesnika s KOPB-om mišići oko dišnih putova se stežu, što otežava disanje. Ovaj lijek opušta te mišiće u plućima, čime smanjuje oticanje i nadraženost malih dišnih putova u plućima i tako olakšava ulazak zraka u pluća i izlazak iz njih. Redovita primjena ovog lijeka može Vam pomoći kontrolirati dišne tegobe i ublažiti učinke KOPB-a na svakodnevni život.

Temybric Ellipta mora se primjenjivati svaki dan, a ne samo onda kada imate dišne tegobe ili druge simptome KOPB-a. Ne smije se primjenjivati za ublažavanje simptoma u slučaju naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol). Ako nemate brzodjelujući inhalacijski lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Temybric Ellipta

Nemojte primjenjivati Temybric Ellipta:

- ako ste alergični na flutikazonfuroat, umeklidinij, vilanterol ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Temybric Ellipta

- ako imate **astmu** (ne smijete primjenjivati Temybric Ellipta za liječenje astme)
- ako imate **srčane tegobe** ili **visok krvni tlak**
- ako imate **tegoba s jetrom**
- ako imate **tuberkulozu (TBC) pluća** ili **bilo kakve dugotrajne ili neliječene infekcije**
- ako imate bolest oka koja se zove **glaukom uskog kuta**
- ako imate **povećanu prostatu, otežano mokrite** ili imate **zadržavanje mokraće u mokraćnom mjehuru**
- ako bolujete od **epilepsije**
- ako imate **tegoba sa štitnjačom**
- ako imate **nisku razinu kalija** u krvi
- ako imate **šećernu bolest** u povijesti bolesti
- ako imate zamagljen vid ili druge **smetnje vida**

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

Trenutne tegobe s disanjem

Ako se neposredno nakon primjene lijeka Temybric Ellipta javi stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka:

Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.

Očne tegobe tijekom liječenja lijekom Temybric Ellipta

Ako se tijekom liječenja lijekom Temybric Ellipta pojave bol ili nelagoda u oku, privremeno zamagljenje vida, odbljesak ili krugovi duginih boja pred očima, kao i crvenilo očiju:

Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć jer bi to mogli biti znakovi akutnog napadaja glaukoma uskog kuta.

Infekcija pluća

Budući da primjenjujete ovaj lijek za KOPB, može postojati povećan rizik od nastanka plućne infekcije poznate kao upala pluća (pneumonija). Pogledajte dio 4. 'Moguće nuspojave' za informacije o simptomima na koje trebate obratiti pozornost dok primjenjujete ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Temybric Ellipta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako niste sigurni što Vaš lijek sadrži, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja ovog lijeka ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Ti lijekovi uključuju:

- lijekove koji se zovu beta blokatori (poput propranolola), a koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih srčanih tegoba

- ketokonazol ili itraconazol, koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija
- klaritromicin ili telitromicin, koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija
- ritonavir ili kobicistat, koji se koriste za liječenje HIV infekcije
- lijekove koji smanjuju količinu kalija u krvi, poput nekih diuretika (tableta za izmokravanje) ili neke druge lijekove za liječenje KOPB-a i astme (kao što su metilksantin ili steroidi)
- druge dugodjelujuće lijekove slične ovom lijeku koji se koriste za liječenje dišnih tegoba, npr. tiotropij, indaketerol. Nemojte primijeniti Temybric Ellipta ako već primjenjujete navedene lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od tih lijekova. Liječnik će Vas možda htjeti pažljivo nadzirati ako uzimate neki od tih lijekova jer oni mogu pojačati nuspojave lijeka Temybric Ellipta.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Nije poznato mogu li se sastojci ovog lijeka izlučiti u majčino mlijeko. Ako dojite, morate se obratiti svom liječniku prije nego što primijenite Temybric Ellipta. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako dojite, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Temybric Ellipta sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što primijenite ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati Temybric Ellipta

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna inhalacija svakoga dana u isto vrijeme. Dovoljno je da lijek inhalirate jedanput na dan jer njegov učinak traje 24 sata.

Nemojte primijeniti više lijeka nego što Vam je rekao liječnik.

Primjenjujte Temybric Ellipta redovito

Vrlo je važno da Temybric Ellipta primjenjujete svakoga dana prema uputama liječnika. Na taj ćete se način lakše osloboditi simptoma i danju i noću.

Temybric Ellipta **ne smije** se primjenjivati za ublažavanje **naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju**. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol).

Kako koristiti inhalator

Za više informacija pročitajte '*Upute korak po korak*' u ovoj uputi.

Temybric Ellipta namijenjen je za inhaliranje.

Temybric Ellipta spreman je za uporabu odmah nakon otvaranja podloška.

Ako Vam se simptomi ne poboljšaju

Ako Vam se simptomi KOPB-a (nedostatak zraka, piskanje pri disanju, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju, ili primjenjujete brzodjelujući inhalacijski lijek češće nego inače:

obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako primijenite više lijeka Temybric Elipta nego što ste trebali

Ako primijenite previše ovog lijeka, **odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet** jer ćete možda trebati liječničku pomoć. Ako je moguće, pokažite im inhalator, pakiranje ili ovu uputu. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da drhtite, imate smetnje vida, suha usta ili glavobolju.

Ako ste zaboravili primijeniti Temybric Elipta

Nemojte inhalirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Samo inhalirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako dođe do piskanja pri disanju ili ako ostanete bez zraka, primijenite brzodjelujući inhalacijski lijek (npr. salbutamol), a zatim zatražite savjet liječnika.

Ako prestanete primjenjivati Temybric Elipta

Primjenjujte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Nemojte prestati primjenjivati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje, jer se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije na lijek Trelegy Elipta su rijetke (mogu javiti u do 1 na 1000 osoba).

Ako imate bilo koji od sljedećih simptoma nakon primjene lijeka Trelegy Elipta, **prekinite primjenu ovog lijeka** i odmah **obavijestite svog liječnika**:

- kožni osip ili crvenilo, svrbež (*koprivnjača*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*)
- piskanje pri disanju, kašalj ili otežano disanje
- osjećaj iznenadne slabosti ili ošamućenosti (koji mogu dovesti do kolapsa ili gubitka svijesti)

Trenutne tegobe s disanjem

Ako Vam se disanje ili piskanje u plućima pogoršaju neposredno nakon primjene ovog lijeka, odmah ga **prestanite primjenjivati i zatražite liječničku pomoć**.

Upala pluća (infekcija pluća) u bolesnika s KOPB-om (česta nuspojava)

Obavijestite svog liječnika ako se pri primjeni lijeka Temybric Elipta pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava – možda se radi o simptomima infekcije pluća:

- vrućica ili zimica
- pojačano lučenje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili otežano disanje

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- bolne, uzdignute mrlje u ustima ili grlu izazvane gljivičnom infekcijom (kandidijaza). Ispiranje usta vodom odmah nakon primjene lijeka Temybric Elipta može pomoći spriječiti ovu nuspojavu.
- infekcija nosa, sinusa ili grla
- infekcija gornjih dišnih putova

- svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos
- bol u stražnjem dijelu usta i grlu
- upala sinusa
- upala u plućima (*bronhitis*)
- gripa (*influenca*)
- prehlada
- glavobolja
- kašalj
- bolno i učestalo mokrenje (može biti znak infekcije mokraćnih putova)
- bol u zglobovima
- bol u leđima
- zatvor.

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- nepravilni otkucaji srca
- ubrzani otkucaji srca
- promuklost
- slabljenje kostiju, koje dovodi do prijeloma
- suha usta
- poremećaj osjeta okusa
- zamagljen vid
- povišen očni tlak
- bol u oku.

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba:

- alergijske reakcije (vidjeti dio 4.)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Temybrić Ellipta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, podlošku i inhalatoru iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvajte inhlator u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage i izvadite ga tek neposredno prije prve uporabe. Kad se podložak otvori, inhalator se može koristiti najviše 6 tjedana, počevši od datuma otvaranja podloška. Napišite datum kad je lijek potrebno baciti na predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum treba dodati čim je inhalator izvađen iz podloška.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Temybric Ellipta sadrži

Djelatne tvari su flutikazonfuroat, umeklidinijev bromid i vilanterol.

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava isporučenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 92 mikrograma flutikazonfuroata, 65 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 55 mikrograma umeklidinija, i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Drugi sastojci su laktoza hidrat (pogledajte odlomak 'Temybric Ellipta sadrži laktozu' u dijelu 2.) i magnezijev stearat.

Kako Temybric Ellipta izgleda i sadržaj pakiranja

Temybric Ellipta je prašak inhalata, dozirani.

Inhalator Ellipta sastoji se od svijetlosivog plastičnog tijela, bež poklopca nastavka za usta i brojača doza. Zapakiran je u podložak od višeslojne folije s pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Podložak sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje količine vlage u pakiranju.

Djelatne tvari dolaze u obliku bijelog praška u zasebnim blister trakama unutar inhalatora. Jedan inhalator sadrži 14 ili 30 doza (terapija za 14 ili 30 dana). Dostupna su i višestruka pakiranja s 90 (3 inhalatora s 30) doza (terapija za 90 dana). Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини
България” ЕООД
Тел.: + 359 2 454 0950
bcs Sofia@berlin-chemie.com

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: + 370 52 691 947
lt@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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

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 Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

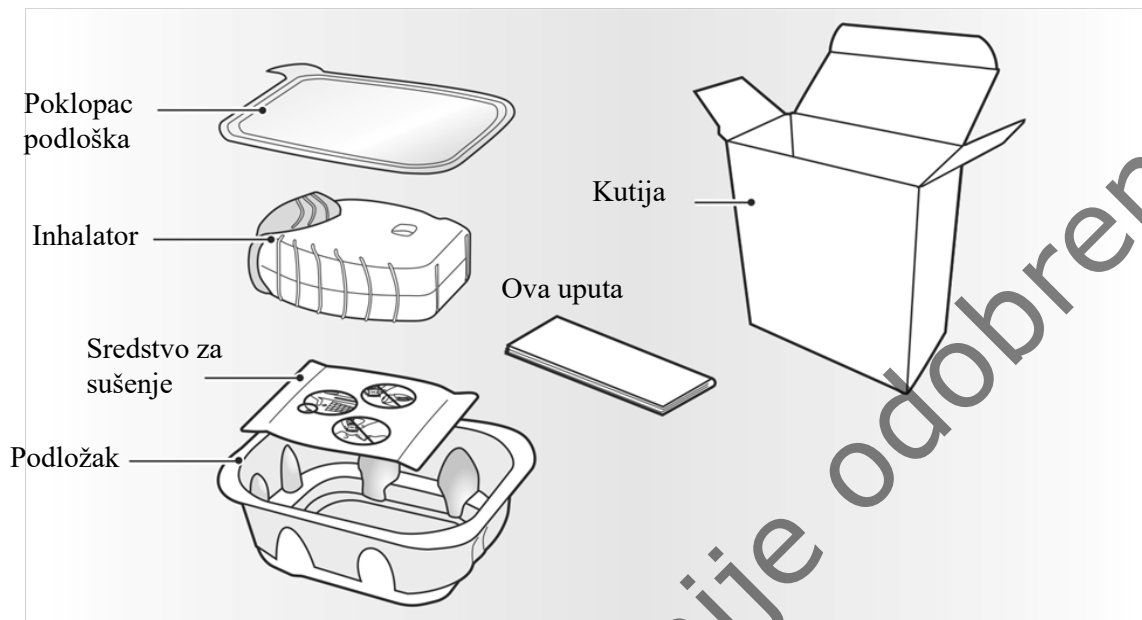
Lijek koji više nije odobren

Upute za primjenu korak po korak

Što je inhalator?

Kada koristite Temybric Ellipta po prvi puta, ne morate provjeravati radi li inhalator ispravno; on sadrži prethodno odmjerene doze i odmah je spreman za uporabu.

Vaša kutija s Temybric Ellipta inhalatorom sadrži



Inhalator je zapakiran u podložak. **Nemojte otvarati podložak dok ne budete spremni inhalirati dozu lijeka.** Kada ste spremni upotrijebiti inhalator, odlijepite poklopac kako biste otvorili podložak. Podložak sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje radi smanjivanja vlage. Bacite tu vrećicu sa sredstvom za sušenje – **nemojte** je otvarati, jesti ni udisati.



Kad izvadite inhalator iz zatvorenog podloška, on je u 'zatvorenom' položaju. **Nemojte otvarati inhalator dok ne budete spremni inhalirati dozu lijeka.** Napišite datum kada lijek treba baciti na za to predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora i kutiji. Datum kada lijek treba baciti je 6 tjedana nakon datuma otvaranja podloška. **Nakon tog datuma inhalator se više ne smije koristiti.** Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

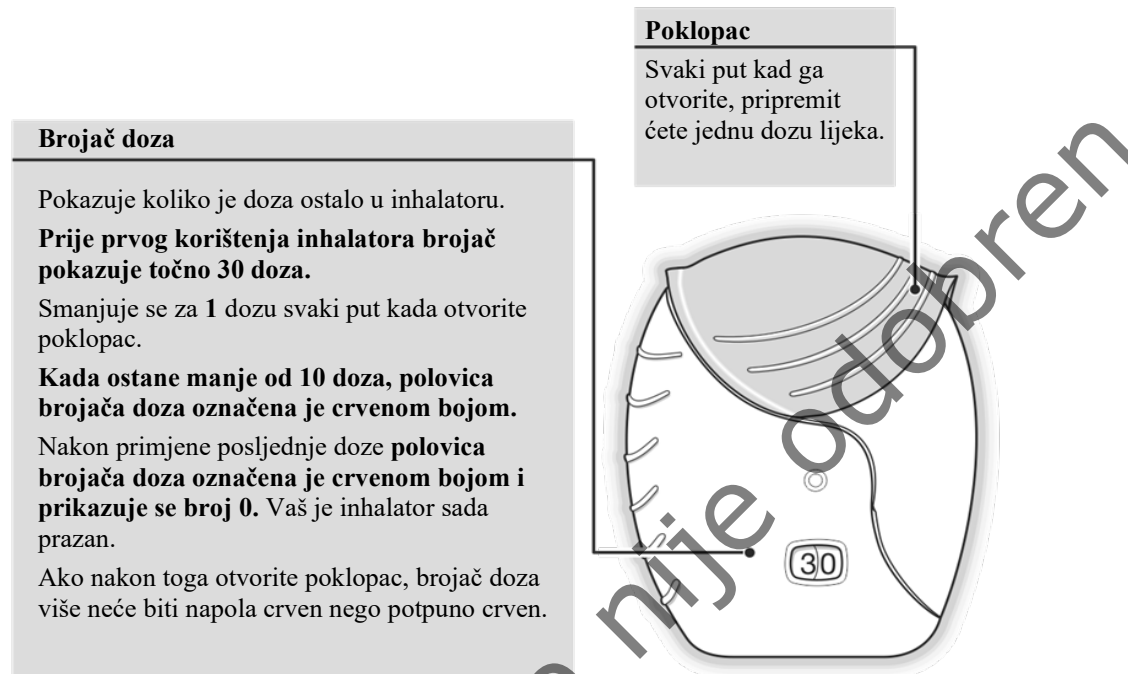
Upute za uporabu inhalatora korak po korak prikazane u nastavku odnose se i na inhalator s 30 doza (terapija za 30 dana) i na inhalator s 14 doza (terapija za 14 dana).

1) Prije primjene pročitajte ovaj tekst

Ako otvorite i zatvorite poklopac inhalatora bez inhaliranja lijeka, izgubit ćete dozu.

Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhalaciju.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.



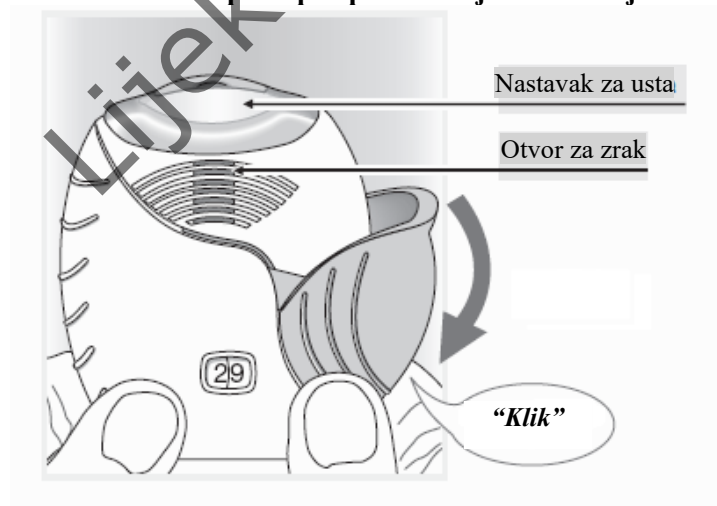
Brojač doza inhalatora s 14 doza također će biti napola crven kada u inhalatoru preostane manje od 10 doza, a kada se primijeni zadnja doza, bit će napola crven i prikazivati broj 0. Ako se poklopac ponovno otvori, brojač doza će postati potpuno crven.

2) Pripremite dozu

Otvorite poklopac tek onda kada ste spremni uzeti dozu.

Nemojte tresti inhalator.

- **Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete 'klik'.**



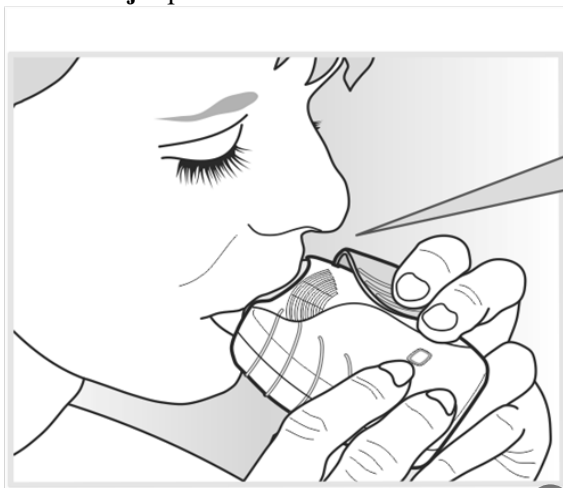
Vaš je lijek sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za **1** u znak potvrde.

- **Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete 'klik', inhalator neće isporučiti lijek.** Vratite ga ljekarniku i zatražite savjet.
- **Ni u jednom trenu nemojte tresti inhalator.**

3) Inhalirajte lijek

- **Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode.** Nemojte izdisati u inhalator.
- **Stavite nastavak za usta među usne i čvrsto ga obujmite usnama.** Nemojte prstima blokirati otvore za zrak.



Za inhalaciju morate usnama obujmiti nastavak za usta uz označeni rub.

Nemojte prstima blokirati otvor za zrak.

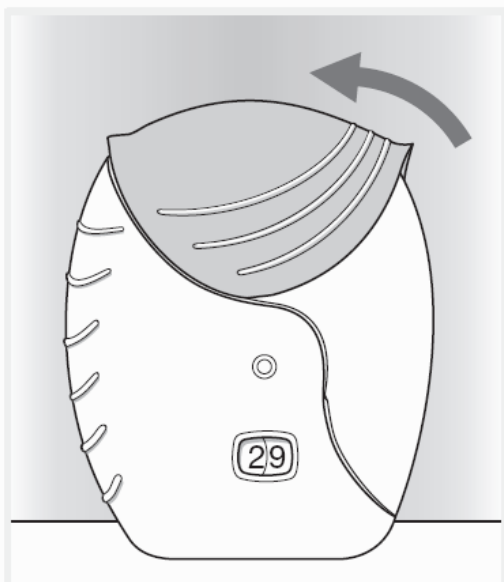
- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite dah koliko god dugo možete (najmanje 3 - 4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Ako želite očistiti nastavak za usta, upotrijebite **suhi maramicu prije** zatvaranja poklopca.

4) Zatvorite inhalator i isperite usta

- **Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.**



- **Isperite usta vodom nakon korištenja inhalatora, ali nemojte progutati vodu.**
Time ćete smanjiti vjerojatnost pojave nuspojava poput boli u ustima ili grlu.

Lijek koji više nije odobren