

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temybric Ellipta 92 mikrogramů/55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje podanou dávku (dávka, která vychází z náustku) fluticasoni furoas 92 mikrogramů, umeclidinii bromidum 65 mikrogramů, což odpovídá umeclidinium 55 mikrogramů, a vilanterolum 22 mikrogramů (ve formě trifenatas). To odpovídá odměřené dávce fluticasoni furoas 100 mikrogramů, umeclidinii bromidum 74,2 mikrogramů, což odpovídá umeclidinium 62,5 mikrogramů, a vilanterolum 25 mikrogramů (ve formě trifenatas).

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna podaná dávka obsahuje přibližně 25 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci (prášek k inhalaci).

Bílý prášek ve světle šedém inhalátoru (Ellipta) s béžovým krytem náustku a počítadlem dávek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temybric Ellipta je indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), kteří nejsou adekvátně léčeni kombinací inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -agonisty nebo kombinací dlouhodobě působícího  $\beta_2$ -agonisty a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty (účinky na kontrolu symptomů a prevenci exacerbací viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučenou a maximální dávkou je jedna inhalace přípravku Temybric Ellipta 92/55/22 mikrogramů jednou denně ve stejnou denní dobu.

Pokud se zapomene podat dávka, další dávka má být inhalována ve stejnou dobu následující den.

##### *Zvláštní populace*

##### Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Přípravek Temybric Ellipta má být používán s opatrností u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

*Pediatrická populace*

U pediatrické populace (do 18 let věku) neexistují žádné relevantní důvody pro používání přípravku Temybric Ellipta v indikaci CHOPN.

Způsob podání

Přípravek Temybric Ellipta je určen pouze k inhalačnímu podání.

Návod k použití:

Následující návod k použití pro 30dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 30 dní) lze rovněž použít pro 14dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

#### **a) Příprava dávky**

Pokud jste připraven(a) k inhalaci dávky, otevřete kryt inhalátoru. Inhalátorem netřeste.

Stahujte kryt dolů, dokud neuslyšíte „cvaknutí“. Lék je nyní připraven k inhalaci.

Počítadlo dávek pro potvrzení odečte 1 dávku. Pokud počítadlo neodečte dávku v okamžiku, kdy uslyšíte „cvaknutí“, inhalátor neumožní inhalaci dávky léku. Vezměte jej zpět k lékárníkovi, aby Vám poradil.

#### **b) Jak se léčivý přípravek inhaluje**

Držte inhalátor dále od úst a co nejvíce vydechněte, jak je Vám pohodlné, ale nevydechujte do inhalátoru.

Vložte náustek mezi rty a pevně jej svými rty stiskněte. Při použití neblokujte vzduchové otvory prsty.

- Jednou se dlouze, rovnoměrně a zhluboka nadechněte. Zadržte dech po co nejdelší dobu (alespoň 3 – 4 sekundy).
- Vyjměte inhalátor z úst.
- Pomalu a lehce vydechněte.

Léčivý přípravek by neměl mít žádnou chuť, ani by neměl být cítit, a to ani v případě, že se inhalátor použije správně.

Před uzavřením krytu se má náustek inhalátoru očistit otřením suchou tkaninou.

#### **c) Uzavření inhalátoru a vypláchnutí úst**

Vysuňte co nejvíce kryt zpět nahoru, až je náustek zakrytý.

Po použití inhalátoru si vypláchněte ústa vodou, nepolykejte ji.

To sníží pravděpodobnost, že dojde k rozvoji nežádoucích účinků v podobě bolesti v ústech nebo v krku.

Pokyny pro zacházení se zdravotnickým prostředkem viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Astma

Přípravek Temybric Ellipta se nemá používat u pacientů s astmatem, protože u této populace pacientů nebyl přípravek hodnocen.

#### Není určen k akutnímu použití

Nejsou dostupná klinická data podporující použití přípravku Temybric Ellipta k léčbě akutních epizod bronchospasmu nebo k léčbě akutní exacerbace CHOPN (např. jako záchranná léčba).

#### Zhoršení základního onemocnění

Častější používání krátkodobě působících bronchodilatancí k úlevě od příznaků ukazuje na zhoršení kontroly onemocnění. V případě zhoršení CHOPN v průběhu léčby přípravkem Temybric Ellipta je třeba přehodnotit zdravotní stav pacienta i režim léčby CHOPN.

Pacienti by neměli ukončovat terapii přípravkem Temybric Ellipta bez lékařského dohledu, protože příznaky se mohou po přerušení léčby vrátit.

#### Paradoxní bronchospasmus

Kombinace flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol může vést ke vzniku paradoxního bronchospasmu s dušností a zkrácením dechu ihned po podání dávky a může být život ohrožující. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, je nutné léčbu přípravkem Temybric Ellipta okamžitě přerušit. Pacient má být vyšetřen a dle potřeby má být zahájena alternativní léčba.

#### Kardiovaskulární účinky

Při podávání antagonistů muskarinových receptorů a sympatomimetik, včetně umeclidinia a vilanterolu, se mohou objevit kardiovaskulární účinky jako srdeční arytmie, např. fibrilace síní a tachykardie. Proto je nutné přípravek Temybric Ellipta podávat s opatrností pacientům s nestabilním nebo život ohrožujícím srdečním onemocněním.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienty se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, kteří užívají přípravek Temybric Ellipta, je třeba pečlivě sledovat s ohledem na možné systémové nežádoucí účinky spojené s podáváním kortikosteroidů (viz bod 5.2).

#### Systémové účinky kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou objevit u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při podávání vysokých dávek předepisovaných po dlouhou dobu. Tyto účinky jsou mnohem méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů.

## Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů mohou být hlášeny poruchy zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako jsou rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, jako centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

## Ko-existující podmínky

Temybric Ellipta se používá s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami nebo tyreotoxikózou a u pacientů s neobvyklou odpovědí na beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty.

Temybric Ellipta se používá s opatrností u pacientů s akutní plicní tuberkulózou nebo u pacientů s chronickými nebo neléčenými infekcemi.

## Anticholinergní účinek

Přípravek Temybric Ellipta je třeba podávat s opatrností pacientům s glaukomem s úzkým úhlem nebo s retencí moči. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech akutního glaukomu s úzkým úhlem a mají být informováni, aby ukončili používání přípravku Temybric Ellipta a ihned kontaktovali lékaře, pokud se některý z těchto příznaků objeví.

## Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační kortikosteroidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto souvislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních kortikosteroidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný rozvoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

## Hypokalemie

U některých pacientů mohou beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté vyvolat významnou hypokalemii, která může mít za následek nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pokles hladiny draslíku v séru je obvykle přechodný a nevyžaduje suplementaci.

V klinických studiích s přípravkem Temybric Ellipta v doporučené terapeutické dávce nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky hypokalemie. Opatrnost je zapotřebí, pokud se přípravek Temybric Ellipta podává s jinými léčivými přípravky, které rovněž mohou způsobit hypokalemii (viz bod 4.5).

## Hyperglykemie

U některých pacientů mohou beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté způsobit přechodně hyperglykémii. Ve studiích s kombinací flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol podávanou v doporučené terapeutické dávce nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky na plazmatickou hladinu glukosy. U diabetických pacientů léčených kombinací flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol bylo hlášeno zvýšení hladin glukosy, což má být vzato v potaz při předepisování přípravku pacientům s anamnézou diabetes

mellitus. Při zahájení léčby přípravkem Temybric Ellipta bude pacientům s diabetem pečlivě monitorována plazmatická hladina glukosy.

#### Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinicky významné lékové interakce zprostředkované kombinací flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol při klinických dávkách jsou považovány za nepravděpodobné z důvodu nízkých plazmatických koncentrací dosahovaných po inhalaci.

#### Interakce s beta-blokátory

Blokátory beta<sub>2</sub>-adrenergních receptorů mohou účinky agonistů beta<sub>2</sub>-adrenergních receptorů oslabit nebo antagonistovat. Pokud je třeba podat beta-blokátory, mají být zváženy kardioselektivní beta-blokátory, avšak je třeba opatrnosti u současného podávání neselektivních a selektivních blokátorů beta-adrenergních receptorů.

#### Interakce s inhibitory CYP3A4

Flutikason-furoát a vilanterol jsou rychle odstraňovány při prvním průchodu játry výraznou metabolizací, která je zprostředkována jaterním enzymem CYP3A4.

Při společném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, ritonavir, přípravky obsahující kobicistat) je třeba opatrnosti, protože je zde riziko zvýšení systémové expozice jak flutikason-furoátu tak i vilanterolu, která může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků. Je nutné se vyvarovat používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Studie s opakovanou dávkou byla provedena u zdravých jedinců s kombinací flutikason-furoát/vilanterol (184/22 mikrogramů) a ketokonazolem (400 miligramů, silný inhibitor CYP3A4). Společné podání zvýšilo průměrné AUC<sub>(0-24)</sub> flutikason-furoátu o 36 % a C<sub>max</sub> flutikason-furoátu o 33 %. Zvýšení expozice flutikason-furoátu bylo spojeno s 27% snížením váženého průměru sérových hladin kortizolu za 0 - 24 hodin. Společné podávání zvýšilo průměrné AUC<sub>(0-t)</sub> vilanterolu o 65 % a C<sub>max</sub> vilanterolu o 22 %. Zvýšení expozice vilanterolu nebylo spojeno se zvýšením systémových účinků agonistů beta<sub>2</sub>-receptorů na srdeční frekvenci nebo hladinu draslíku v krvi.

#### Interakce s inhibitory CYP2D6/polymorfismus CYP2D6

Umeclidinium je substrátem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeclidinia v ustáleném stavu byla hodnocena u zdravých dobrovolníků s nedostatkem CYP2D6 (slabí metabolizátoři). Při podání 8násobně vyšší dávky, než je dávka terapeutická, nebyly pozorovány žádné účinky na AUC nebo C<sub>max</sub> umeclidinia. Při podání 16násobně vyšší dávky, než je dávka terapeutická, bylo pozorováno 1,3násobné zvýšení AUC umeclidinia, bez účinku na C<sub>max</sub> umeclidinia. Na základě rozsahu těchto změn se při společném podávání kombinace flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol s inhibitory CYP2D6 ani při podávání jedincům s genetickým deficitem aktivity CYP2D6 (slabí metabolizátoři) neočekávají žádné klinicky relevantní lékové interakce.

#### Interakce s inhibitory glykoproteinu P

Flutikason-furoát, umeclidinium a vilanterol jsou substráty transportéru glykoproteinu P (P-gp). Vliv mírného inhibitoru P-gp verapamilu (240 mg jednou denně) na farmakokinetiku umeclidinia a vilanterolu v ustáleném stavu byl hodnocen u zdravých dobrovolníků. Nebyl pozorován žádný

účinek verapamilu na  $C_{max}$  umeklidinia nebo vilanterolu. Bylo pozorováno přibližně 1,4násobné zvýšení AUC umeklidinia bez vlivu na AUC vilanterolu. Na základě rozsahu těchto změn se při podávání kombinace flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol společně s inhibitory P-gp neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce. Nebyly provedeny klinicko-farmakologické studie se specifickým inhibitorem P-gp a flutikason-furoátem.

#### Další dlouhodobě působící antagonisté muskarinových receptorů a dlouhodobě působící agonisté beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů

Společné podávání přípravku Temybric Ellipta s jinými dlouhodobě působícími muskarinovými antagonisty nebo dlouhodobě působícími agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů nebylo studováno a není doporučeno, protože může potencovat nežádoucí účinky (viz bod 4.8 a bod 4.9).

#### Hypokalemie

Souběžná hypokalemizující léčba deriváty methylxanthinů, steroidy nebo diuretiky, která nešetří draslík, může umocnit možný hypokalemizující účinek beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů, proto je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se používání kombinace flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol u těhotných žen. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu při expozicích, které nejsou klinicky relevantní (viz bod 5.3).

Podání přípravku Temybric Ellipta těhotným ženám se má zvážit, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda se flutikason-furoát, umeklidinium, vilanterol nebo jejich metabolity vylučují do mateřského mléka. Avšak další kortikosteroidy, antagonisté muskarinových receptorů a agonisté beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů jsou u člověka v mateřském mléce detekovány. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Temybric Ellipta, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

#### Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinku podávání kombinace flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky flutikason-furoátu, umeklidinia nebo vilanterolu na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kombinace flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku Temybric Ellipta byly nazofaryngitida (7 %), bolest hlavy (5 %) a infekce horních cest dýchacích (2 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnostní profil přípravku Temybric Ellipta vychází ze tří klinických studií fáze III a ze spontánního hlášení.

První studie zahrnovala bezpečnostní data získaná u 911 pacientů s CHOPN, kteří dostávali flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogramů jednou denně po dobu až 24 týdnů, z nichž 210 pacientů dostávalo flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 mikrogramů jednou denně po dobu až 52 týdnů, s aktivním komparátorem (studie CTT116853, studie FULFIL).

Druhá studie zahrnovala bezpečnostní data získaná u 527 pacientů s CHOPN, kteří dostávali flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol (92/55/22 mikrogramů) a 528 pacientů s CHOPN, kteří dostávali flutikason-furoát/vilanterol (92/22 mikrogramů) + umeclidinium (55 mikrogramů) jednou denně po dobu až 24 týdnů (studie 200812).

Třetí studie zahrnovala bezpečnostní data získaná u 4 151 pacientů s CHOPN, kteří dostávali flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol v dávce 92/55/22 mikrogramů jednou denně po dobu až 52 týdnů, přičemž studie zahrnovala dva aktivní komparátory (studie CTT116855, IMPACT).

Pokud se četnost nežádoucích účinků mezi jednotlivými studiemi lišila, vyšší frekvence je uvedena níže.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA třídy orgánových systémů.

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Četnost</b>
Infekce a infestace	Pneumonie	Časté
	Infekce horních cest dýchacích	
	Bronchitida	
	Faryngitida	
	Rinitida	
	Sinusitida	
	Chřipka	
	Nazofaryngitida	
	Kandidóza úst a hrdla	
	Infekce močových cest	
	Virová infekce dýchacích cest	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce, zahrnující anafylaxi, angioedém, kopřivku a vyrážku	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Rozmazané vidění (viz bod 4.4)	Méně časté
	Glaukom	
	Bolest oka	
	Zvýšený nitrooční tlak	Vzácné
Srdeční poruchy	Supraventrikulární tachyarytmie	Méně časté
	Tachykardie	
	Fibrilace síní	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Orofaryngeální bolest	
	Dysfonie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Časté
	Bolest zad	
	Zlomeniny	Méně časté

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Pneumonie

U celkem 1 810 pacientů s pokročilou formou CHOPN [průměrná postbronchodilatační hodnota FEV<sub>1</sub> 45 % náležitých hodnot, standardní odchylka (SD) 13 %], z nichž 65 % mělo zkušenost se středně závažnou/závažnou formou exacerbace CHOPN v roce před vstupem do studie (studie CTT116853), byla vyšší incidence případů pneumonie hlášených do 24. týdne u pacientů, kteří dostávali přípravek Temybric Eliipta (20 pacientů, 2 %), než u pacientů užívajících budesonid/formoterol (7 pacientů, < 1%). Do 24. týdne se pneumonie vyžadující hospitalizaci vyskytla u 1 % pacientů užívajících přípravek Temybric Eliipta a u < 1 % pacientů, kteří užívali budesonid/formoterol. Jeden smrtelný případ pneumonie byl hlášen u pacienta, který používal přípravek Temybric Eliipta. V podskupině 430 pacientů léčených po dobu až 52 týdnů byl výskyt pneumonií hlášených v obou ramenech (Temybric Eliipta a budesonid/formoterol) rovný 2 %. Výskyt pneumonie u přípravku Temybric Eliipta je srovnatelný s výsledky pozorovanými ve větvi s kombinací flutikason-furoát/vilanterol (FF/VI) 100/25 v klinických studiích s FF/VI u CHOPN.

V rámci 52týdenní studie, které se účastnilo celkem 10 355 pacientů s CHOPN a s anamnézou středně závažných nebo závažných exacerbací v průběhu předchozích 12 měsíců [průměrný postbronchodilatační FEV<sub>1</sub> 46 % z náležité hodnoty, standardní odchylka (SD) 15 %] (studie CTT116855), byla incidence pneumonie 8 % (317 pacientů) u přípravku Temybric Eliipta (n = 4 151), u kombinace flutikason-furoát/vilanterol (n = 4 134) 7 % (292 pacientů) a u kombinace umeklidinium/vilanterol (n = 2 070) 5 % (97 pacientů). Fatální pneumonie se vyskytla u 12 ze 4 151 pacientů (3,5 případů na 1 000 pacientoroků), kteří dostávali přípravek Temybric Eliipta, 5 ze 4 134 pacientů (1,7 případů na 1 000 pacientoroků) užívajících kombinaci flutikason-furoát/vilanterol a 5 z 2 070 pacientů (2,9 případů na 1 000 pacientoroků) užívajících kombinaci umeklidinium/vilanterol.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Při předávkování se pravděpodobně objeví podobné příznaky, symptomy nebo nežádoucí účinky souvisejícími s farmakologickými účinky jednotlivých složek (např. Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, adrenální suprese, pokles minerální kostní denzity, sucho v ústech, porucha akomodace oka, tachykardie, srdeční arytmie, třes, bolest hlavy, palpitace, nevolnost, hyperglykemie a hypokalemie).

Pro předávkování přípravkem Temybric Eliipta není k dispozici žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je třeba podle potřeby zahájit podpurnou léčbu s odpovídajícím sledováním pacienta.

Kardioselektivní beta-blokáda se má zvážit pouze u těžkého předávkování vilanterolem, pokud je klinicky závažné a pacient nereaguje na podpurná opatření. Kardioselektivní beta-blokátory je třeba používat s opatrností u pacientů s anamnézou bronchospasmu.

Další léčba by měla odpovídat klinickým příznakům nebo doporučením národního toxikologického centra, jsou-li k dispozici.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky včetně trojkombinací s kortikosteroidy, ATC kód: R03AL08.

#### Mechanismus účinku

Flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol je kombinace inhalačního syntetického kortikosteroidu, dlouhodobě působícího antagonisty muskarinových receptorů a dlouhodobě působícího agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů (IKS/LAMA/LABA). Po perorální inhalaci umeclidinia a vilanterolu působí obě složky lokálně na dýchací cesty a vedou k bronchodilataci odlišnými mechanismy a flutikason-furoát snižuje zánět.

#### *Flutikason-furoát*

Flutikason-furoát je kortikosteroid se silnou protizánětlivou aktivitou. Přesný mechanismus, jakým flutikason-furoát ovlivňuje příznaky CHOPN, není znám. Bylo prokázáno, že kortikosteroidy mají široké spektrum účinku na mnoho různých druhů buněk (např. eozinofily, makrofágy, lymfocyty) a mediátorů (např. cytokiny a chemokiny) zahrnutých do procesů zánětu.

#### *Umeclidinium*

Umeclidinium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (rovněž nazývaný anticholinergikum). Umeclidinium vykazuje svoji bronchodilatační aktivitu kompetitivní inhibicí vazby acetylcholinu s muskarinovými receptory v hladkých svalech dýchacích cest. Vykazuje pomalou reverzibilitu na M3 podtypu muskarinových receptorů u člověka *in vitro* a dlouhodobý účinek *in vivo*, pokud se v preklinických modelech podával přímo do plic.

#### *Vilanterol*

Vilanterol je selektivní dlouhodobě působící agonista beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů (LABA). Farmakologické účinky agonistů beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů, včetně vilanterolu, jsou alespoň zčásti způsobené stimulací intracelulární adenylátcyklázy, enzymu, který katalyzuje přeměnu adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5' adenosinmonofosfát (cAMP). Zvýšení hladin cAMP vede k relaxaci hladké svaloviny bronchiolů a inhibici uvolňování mediátorů okamžité hypersenzitivity z buněk, zejména z mastocytů.

#### Farmakodynamické účinky

#### *Srdeční elektrofyziologie*

Účinky kombinace flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol na QT interval nebyly hodnoceny v thorough QT (TQT) studii. Studie TQT u FF/VI a kombinace umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) neprokázaly klinicky relevantní účinky na QT interval u klinických dávek FF, UMEC a VI.

Při hodnocení EKG u 911 pacientů s CHOPN užívajících kombinaci flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol po dobu až 24 týdnů, nebo u podskupiny 210 pacientů vystavených této kombinaci po dobu až 52 týdnů nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky na QT interval.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogramů) podávaného jednou denně pacientům s klinicky diagnostikovanou CHOPN byla hodnocena ve dvou aktivně kontrolovaných studiích a v rámci jedné studie hodnotící non-inferioritu. Všechny tři studie byly multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, které vyžadovaly, aby pacienti do nich zařazení byli pouze symptomatictí, u nichž nejméně tři měsíce před zařazením do studie dosahovalo skóre z testu hodnocení příznaků CHOPN (CAT) hodnoty  $\geq 10$ , a podstupovali denní udržovací léčbu CHOPN.

Studie FULFIL (CTT116853) byla 24týdenní studie (n = 1 810), která byla u podskupiny pacientů (n = 430) prodloužena až na 52 týdnů, a srovnávala přípravek Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogramů) s kombinací budesonid/formoterol 400/12 mikrogramů (BUD/FOR) podávanou dvakrát denně. Ve screeningu byl průměrný postbronchodilatační FEV<sub>1</sub> 45 % náležitých hodnot a 65 % pacientů uvádělo anamnézu jedné nebo více středně závažných či závažných exacerbací v uplynulém roce.

Studie IMPACT (CTT116855) byla 52týdenní studie (n = 10 355) srovnávající přípravek Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogramů) s kombinací flutikason-furoát/vilanterol 92/22 mikrogramů (FF/VI) a kombinací umeclidinium/vilanterol 55/22 mikrogramů (UMEC/VI). Při screeningu byl průměrný postbronchodilatační FEV<sub>1</sub> 46 % náležitých hodnot a více než 99 % pacientů udávalo anamnézu alespoň jedné nebo více středně závažných či závažných exacerbací v uplynulém roce.

Při zařazení do studie byla v rámci studií FULFIL a IMPACT jako doposud nejčastěji používaná léčba CHOPN uváděna kombinace IKS+LABA+LAMA (28 %, resp. 34 %), IKS+LABA (29 %, resp. 26 %), LAMA+LABA (10 %, resp. 8 %) a LAMA (9 %, resp. 7 %). Pacienti zařazení do studií mohli případně užívat i jiné léky na léčbu CHOPN (např. mukolytika nebo antagonisty leukotrienových receptorů).

Studie 200812 byla 24týdenní studie hodnotící non-inferioritu (n = 1 055), která srovnávala přípravek Temybric Ellipta (92/55/22 mikrogramů) s FF/VI (92/22 mikrogramů) + UMEC (55 mikrogramů) podávaných společně jednou denně v rámci léčby více inhalátory u pacientů s anamnézou středně závažných nebo závažných exacerbací v uplynulých 12 měsících.

#### *Plicní funkce*

Ve studii FULFIL byly bronchodilatační účinky přípravku Temybric Ellipta zjevné první den léčby a přetrvávaly po dobu 24 týdnů léčby (průměrná změna oproti výchozí hodnotě FEV<sub>1</sub> dosahovala 90 – 222 ml v 1. dni a 160 – 339 ml ve 24. týdnu). Přípravek Temybric Ellipta významně zlepšil (p < 0,001) plicní funkce (definováno jako průměrná změna od výchozí hodnoty u trough FEV<sub>1</sub> ve 24. týdnu) (viz tabulka 1) a zlepšení bylo zachováno u podskupiny pacientů, kteří pokračovali v léčbě do 52. týdne.

Tabulka 1 Cílový parametr plicní funkce ve studii FULFIL

	<b>Temybric Ellipta (n = 911)</b>	<b>BUD/FOR (n = 899)</b>	<b>Rozdíl v léčbě (95% CI)</b>
			<b>Srovnání s BUD/FOR</b>
Trough FEV <sub>1</sub> (l) ve 24. týdnu, LS průměr změny oproti výchozí hodnotě (SE) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV<sub>1</sub> = jednovteřinová vitální kapacita, která měří objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první sekundu; l = litry; LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba, n = počet v populaci podle původního léčebného záměru; CI = interval spolehlivosti, <sup>a</sup> statisticky významný léčebný rozdíl v případě FF/UMEC/VI proti BUD/FOR byl pozorován také v jiných hodnocených časových bodech (v týdnech 2, 4 a 12).

Ve studii IMPACT přípravek Temybric Ellipta během 52týdenního období významně zlepšil (p < 0,001) plicní funkce ve srovnání s FF/VI a UMEC/VI (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Cílový parametr plicní funkce ve studii IMPACT

	Temybric (n = 4 151)	FF/VI (n = 4 134)	UMEC/VI (n = 2 070)	Rozdíl v léčbě 95% CI	
				Srovnání Temybric vs. FF/VI	Srovnání Temybric vs. UMEC/VI
Trough FEV <sub>1</sub> (l) v 52. týdnu, LS průměr změny oproti výchozí hodnotě (SE) <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> = jednovteřinová vitální kapacita, která měří objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první sekundu; l = litry; LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba, n = počet v populaci podle původního léčebného záměru; CI = interval spolehlivosti; <sup>a</sup> statisticky významný léčebný rozdíl v případě FF/UMEC/VI proti FF/VI a FF/UMEC/VI proti UMEC/VI byl pozorován také v jiných hodnocených časových bodech (v týdnech 4, 16, 28 a 40).

Ve studii 200812 nebyl přípravek Temybric Ellipta inferiorní ve srovnání s FF/VI+UMEC podávanými společně ve dvou inhalátorech, pokud jde o zlepšení oproti výchozí hodnotě trough FEV<sub>1</sub> ve 24. týdnu. Předem stanovená hranice non-inferiority byla 50 ml.

### Exacerbace

Ve studii IMPACT snížil přípravek Temybric Ellipta za 52 týdnů významně ( $p < 0,001$ ) roční míru výskytu středně závažných nebo závažných exacerbací o 15 % (95% CI: 10; 20) ve srovnání s FF/VI (míra výskytu; 0,91 proti 1,07 případů na pacientorok) a o 25 % (95% CI: 19, 30) ve srovnání s UMEC/VI (míra výskytu; 0,91 proti 1,21 případů na pacientorok). Ve studii FULFIL snížil přípravek Temybric Ellipta, na základě údajů do 24. týdne, významně ( $p = 0,002$ ) roční míru středně závažných nebo závažných exacerbací, a to o 35 % (95% CI: 14; 51) ve srovnání s BUD/FOR.

Ve studii IMPACT přípravek Temybric Ellipta prodloužil dobu do první středně závažné nebo závažné exacerbace a významně snížil ( $p < 0,001$ ) riziko výskytu středně závažných nebo závažných exacerbací, měřeno dobou do výskytu první exacerbace, ve srovnání s FF/VI (14,8 %; 95% CI: 9,3; 19,9) a UMEC/VI (16,0 %; 95% CI: 9,4; 22,1). Ve studii FULFIL přípravek Temybric Ellipta za 24 týdnů významně snížil riziko výskytu středně závažných nebo závažných exacerbací ve srovnání s BUD/FOR (33 %; 95% CI: 12; 48;  $p = 0,004$ ).

Ve studii IMPACT snížila léčba přípravkem Temybric Ellipta roční míru výskytu závažných exacerbací (tj. vyžadujících hospitalizaci nebo majících za následek smrt) o 13 % ve srovnání s FF/VI (95% CI: -1; 24;  $p = 0,064$ ). Léčba přípravkem Temybric Ellipta významně snížila roční míru výskytu závažných exacerbací, a to o 34 % ve srovnání s UMEC/VI (95% CI: 22; 44;  $p < 0,001$ ).

### Kvalita života vztažená ke zdraví

Přípravek Temybric Ellipta významně zlepšil ( $p < 0,001$ ) kvalitu života vztaženou ke zdraví (měřeno celkovým skóre dle dotazníku St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) jak ve studii FULFIL (24. týden) ve srovnání s BUD/FOR (-2,2 jednotky; 95% CI: -3,5; -1,0), tak ve studii IMPACT (52. týden) ve srovnání s FF/VI (-1,8 jednotky; 95% CI: -2,4; -1,1) a UMEC/VI (-1,8 jednotky; 95% CI: -2,6; -1,0).

Vyšší procento pacientů užívajících přípravek Temybric Ellipta odpovědělo klinicky významným zlepšením celkového skóre SGRQ ve 24. týdnu studie FULFIL ve srovnání s BUD/FOR (50 %, resp. 41 %), míra pravděpodobnosti odpovědi proti neodpovědi (OR) (1,41; 95% CI: 1,16; 1,70), a v 52. týdnu studie IMPACT ve srovnání s FF/VI a UMEC/VI (42 %, 34 %, resp. 34 %), OR proti FF/VI (1,41; 95% CI: 1,29; 1,55) a OR proti UMEC/VI (1,41; 95% CI: 1,26; 1,57); všechna porovnání léčby byla statisticky významná ( $p < 0,001$ ).

Ve studii FULFIL byl podíl pacientů s odpovědí v hodnocení CAT (definovanou jako 2 nebo více jednotek pod výchozí hodnotou) ve 24. týdnu významně vyšší ( $p < 0,001$ ) u pacientů léčených přípravkem Temybric Ellipta ve srovnání s BUD/FOR (53 % proti 45 %, OR 1,44; 95% CI: 1,19; 1,75). Ve studii IMPACT byl podíl pacientů s odpovědí v hodnocení CAT v 52. týdnu významně

vyšší ( $p < 0,001$ ) u pacientů léčených přípravkem Temybric Ellipta (42 %) ve srovnání s FF/VI (37 %; OR 1,24; 95% CI: 1,14; 1,36) a UMEC/VI (36 %; OR 1,28; 95% CI: 1,15; 1,43).

#### *Zmírnění příznaků*

Dušnost byla měřena pomocí fokálního skóre Indexu přechodné dušnosti (Transition Dyspnoea Index = TDI) ve 24. týdnu studie FULFIL a v 52. týdnu studie IMPACT (podskupina pacientů,  $n = 5\,058$ ). Ve studii FULFIL byl podíl pacientů s odpovědí podle hodnocení TDI (definovaný jako alespoň 1 jednotka) u přípravku Temybric Ellipta ve srovnání s BUD/FOR významně vyšší ( $p < 0,001$ ) (61 % proti 51 %; OR 1,61; 95% CI: 1,33; 1,95).

Ve studii IMPACT byl podíl pacientů s odpovědí také významně vyšší ( $p < 0,001$ ) u přípravku Temybric Ellipta (36 %) ve srovnání s FF/VI (29 %; OR 1,36; 95% CI: 1,19; 1,55) a UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95% CI: 1,13; 1,57).

Ve studii FULFIL zlepšil přípravek Temybric Ellipta denní symptomy CHOPN hodnocené dle E-RS: celkové skóre CHOPN ve srovnání s BUD/FOR (snížení  $\geq 2$  jednotky oproti výchozí hodnotě). Podíl pacientů s odpovědí ve 21. – 24. týdnu byl významně vyšší ( $p < 0,001$ ) u pacientů léčených přípravkem Temybric Ellipta ve srovnání s BUD/FOR (47 %, resp. 37 %, OR 1,59; 95% CI: 1,30; 1,94).

#### *Použití záchranné medikace*

Ve studii FULFIL přípravek Temybric Ellipta významně snížil ( $p < 0,001$ ) použití záchranné medikace v 1. – 24. týdnu ve srovnání s BUD/FOR (léčebný rozdíl: -0,2 událostí na den; 95% CI: -0,3; -0,1).

Ve studii IMPACT přípravek Temybric Ellipta významně snížil ( $p < 0,001$ ) použití záchranné medikace (počet událostí na den) v každém čtyřtýdenním období ve srovnání s FF/VI a UMEC/VI. Ve 49. – 52. týdnu činil léčebný rozdíl -0,28 (95% CI: -0,37; -0,19) ve srovnání s FF/VI a -0,30 (95% CI: -0,41; -0,19) ve srovnání s UMEC/VI.

#### *Noční probouzení*

Ve studii IMPACT snížil přípravek Temybric Ellipta ve 49. až 52. týdnu statisticky významně průměrný počet nočních probouzení v důsledku CHOPN ve srovnání s FF/VI (-0,05; 95% CI: -0,08; -0,01;  $p = 0,005$ ) a ve srovnání s UMEC/VI (-0,10; 95% CI: -0,14; -0,05;  $p < 0,001$ ). Ve všech ostatních časových bodech u UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) a ve všech časových bodech kromě dvou u FF/VI ( $p \leq 0,021$ ) bylo pozorováno významné snížení.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Temybric Ellipta u všech podskupin pediatrické populace s CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Při podání flutikason-furoátu, umeklidinia a vilanterolu v kombinaci inhalační cestou v jednom inhalátoru zdravým jedincům byla farmakokinetika každé komponenty podobná farmakokinetice při podání buď jako kombinace flutikason-furoát/vilanterol nebo jako kombinace umeklidinium/vilanterol nebo jako monoterapie umeklidiniem.

Populační farmakokinetické analýzy FF/UMEC/VI byly provedeny na základě kombinovaného souboru farmakokinetických dat ze tří studií fáze III u 821 pacientů s CHOPN. Systémové hladiny léčiv (ustálený stav  $C_{\max}$  a AUC) FF, UMEC a VI po podání FF/UMEC/VI v jednom inhalátoru (trojkombinace) byly pozorovány v rozsahu jako po podání FF/VI + UMEC ve dvou inhalátorech, ve dvojkombinacích (FF/VI a UMEC/VI), stejně jako při podání v jednosložkových inhalátorech (FF, UMEC a VI). Kovarianční analýza ukázala vyšší zdánlivou clearance FF (42%) při srovnání FF/VI s FF/UMEC/VI; to se však nepovažuje za klinicky relevantní.

## Absorpce

### *Flutikason-furoát*

Po inhalačním podání kombinace flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo  $C_{\max}$  flutikason-furoátu do 15 minut. Absolutní biologická dostupnost flutikason-furoátu po inhalačním podání jako flutikason-furoát/vilanterol byla 15,2 %, primárně z důvodu absorpce části inhalační dávky dodané do plic se zanedbatelným podílem perorální absorpce. Po opakovaném inhalačním podání kombinace flutikason-furoát/vilanterol bylo dosaženo ustáleného stavu během 6 dnů s 1,6násobnou kumulací.

### *Umeclidinium*

Po inhalačním podání kombinace flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo  $C_{\max}$  umeclidinia za 5 minut. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání umeclidinia byla v průměru 13 % se zanedbatelným podílem perorální absorpce. Po opakovaném inhalačním podání umeclidinia bylo dosaženo ustáleného stavu během 7 až 10 dnů s 1,5 až 2násobnou kumulací.

### *Vilanterol*

Po inhalačním podání kombinace flutikason-furoát/umeclidinium/vilanterol zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo  $C_{\max}$  vilanterolu za 7 minut. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání vilanterolu byla 27 % se zanedbatelným podílem perorální absorpce. Po opakovaném inhalačním podání kombinace umeclidinium/vilanterol bylo dosaženo ustáleného stavu během 6 dnů s 1,5násobnou kumulací.

## Distribuce

### *Flutikason-furoát*

Po intravenózním podání flutikason-furoátu zdravým dobrovolníkům byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu 661 litrů. Flutikason-furoát má nízkou vazbu na červené krvinky. *In vitro* byla vazba flutikason-furoátu na plazmatické bílkoviny u člověka vysoká, v průměru > 99,6 %.

### *Umeclidinium*

Po intravenózním podání umeclidinia zdravým dobrovolníkům byl průměrný distribuční objem 86 litrů. *In vitro* byla vazba na plazmatické bílkoviny u člověka v průměru 89 %.

### *Vilanterol*

Po intravenózním podání vilanterolu zdravým dobrovolníkům byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu 165 litrů. Vilanterol má nízkou vazbu na červené krvinky. *In vitro* byla vazba vilanterolu na plazmatické bílkoviny u člověka v průměru 94 %.

## Biotransformace

### *Flutikason-furoát*

Studie *in vitro* prokázaly, že flutikason-furoát je primárně metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem transportéru P-gp.

Primární metabolickou cestou flutikason-furoátu je hydrolýza S-fluoromethyl-karbothioátové skupiny na metabolity s výrazně redukovanou kortikosteroidní aktivitou. Systémová expozice metabolitům je nízká.

### *Umeclidinium*

Studie *in vitro* prokázaly, že umeclidinium je primárně metabolizováno cytochromem P450 2D6 (CYP2D6) a je substrátem transportéru P-gp. Primární metabolické cesty umeclidinia jsou oxidativní (hydroxylace, O-dealkylace), následované konjugací (glukuronidace, atd.) vedoucí k množství metabolitů buď se sníženou farmakologickou aktivitou, nebo metabolitů, u kterých nebyla farmakologická aktivita stanovena. Systémová expozice metabolitům je nízká.

### *Vilanterol*

Studie *in vitro* prokázaly, že vilanterol je primárně metabolizován cestou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem transportéru P-gp. Primárními metabolickými cestami vilanterolu jsou O-dealkylace na množství metabolitů s výrazně redukovanými agonistickými účinky na  $\beta_1$ -adrenergní a  $\beta_2$ -adrenergní receptory. Profily plazmatických metabolitů po perorálním podání vilanterolu u člověka ve studii s radioaktivně značeným vilanterolem byly ovlivněny vysokým metabolismem prvního průchodu (first pass). Systémová expozice metabolitům je nízká.

## Eliminace

### *Flutikason-furoát*

Zdánlivý plazmatický eliminační poločas flutikason-furoátu po inhalačním podání kombinace flutikason-furoát/vilanterol byl průměrně 24 hodin. Po intravenózním podání byl plazmatický eliminační poločas průměrně 15,1 hodin. Plazmatická clearance po intravenózním podání byla 65,4 litrů/hodinu. Po intravenózním podání dávky jsou přibližně 2 % vyloučena močí. Po perorálním podání je flutikason-furoát u člověka eliminován převážně metabolizací, přičemž metabolity jsou vylučovány téměř výlučně stolicí, s vyloučením < 1 % radioaktivně značené dávky močí.

### *Umeklidinium*

Plazmatický eliminační poločas umeklidinia v ustáleném stavu po inhalačním podání po dobu 10 dnů byl průměrně 19 hodin, se 3 % až 4 % léčivé látky vyloučenými v nezměněné formě močí. Plazmatická clearance po intravenózním podání byla 151 litrů/hodinu. Po intravenózním podání bylo přibližně 58 % podané radioaktivně značené dávky vyloučeno stolicí a přibližně 22 % podané radioaktivně značené dávky bylo vyloučeno močí. Vylučování materiálu souvisejícího s podaným lékem stolicí po intravenózním podání dávky ukazuje na aktivní vylučování do žluče. Po perorálním podání bylo 92 % podané radioaktivně značené dávky primárně vyloučeno stolicí. Méně než 1 % perorálně podané dávky (1 % zachycené radioaktivity) bylo vyloučeno močí, což naznačuje zanedbatelnou absorpci po perorálním podání.

### *Vilanterol*

Plazmatický poločas eliminace vilanterolu z plazmy po inhalačním podání dávky po dobu 10 dnů byl průměrně 11 hodin. Plazmatická clearance po intravenózním podání byla 108 litrů/hodinu. Po perorálním podání radioaktivně značeného vilanterolu bylo 70 % radioaktivně značené látky vyloučeno močí a 30 % stolicí. Primární eliminace vilanterolu byla prostřednictvím metabolismu následovaného vylučováním metabolitů močí a stolicí.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

Vliv věku na farmakokinetiku kombinace flutikason-furoátu, umeklidinia a vilanterolu byl zjišťován v populační farmakokinetické analýze. Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky vyžadující úpravu dávkování.

### *Porucha funkce ledvin*

Účinek kombinace flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Avšak klinické studie byly provedeny s kombinací flutikason-furoát/vilanterol a umeklidinium/vilanterol; ty neprokázaly zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu, umeklidiniu nebo vilanterolu. *In vitro* byly provedeny studie vazby na plazmatické bílkoviny mezi jedinci se závažnou poruchou ledvin a zdravými dobrovolníky. Nebyly pozorovány klinicky relevantní alterace vazby na plazmatické bílkoviny.

Vliv hemodialýzy nebyl studován.

### *Porucha funkce jater*

Účinek kombinace flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater. Avšak klinické studie byly provedeny s kombinací flutikason-furoát/vilanterol a umeklidinium/vilanterol.

Složka přípravku Temybric Ellipta, flutikason-furoát/vilanterol, byla hodnocena u pacientů se všemi stupni poruchy funkce jater (Child-Pugh A, B nebo C). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se prokázalo trojnásobné zvýšení systémové expozice flutikason-furoátu (FF 184 mikrogramů); proto pacienti se závažnou poruchou funkce jater obdrželi poloviční dávku (FF 92 mikrogramů). Při této dávce nebyl pozorován žádný účinek na systémovou expozici. Opatrnosti je proto zapotřebí u středně závažné až závažné formy poruchy funkce jater, nicméně na základě jaterních funkcí není doporučena žádná specifická úprava dávkování. Nebyl zaznamenán žádný významný nárůst systémové expozice vilanterolu.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater nebylo zaznamenáno významné zvýšení systémové expozice buď umeklidiniu nebo vilanterolu ( $C_{max}$  a AUC). Umeklidinium nebylo hodnoceno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

#### *Další zvláštní populace*

V populační farmakokinetické analýze byl hodnocen také vliv rasy, pohlaví a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku flutikason-furoátu, umeklidinia a vilanterolu.

Odhadnutá  $AUC_{(ss)}$  flutikason-furoátu byla u 113 východoasijských pacientů s CHOPN (původem z Japonska a východní Asie), kteří užívali FF/UMEC/VI v jednom inhalátoru (27 % pacientů), průměrně o 30 % vyšší ve srovnání s pacienty kavkazské rasy. Tyto vyšší systémové expozice však zůstávají pod prahovou hodnotou pro snížení kortizolu v séru a moči indukované FF a nejsou považovány za klinicky relevantní.

Nebyl zaznamenán vliv rasy na farmakokinetické parametry umeklidinia nebo vilanterolu u jedinců s CHOPN.

U systémové expozice flutikason-furoátu, umeklidiniu ani vilanterolu nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly vyžadující úpravu dávkování na základě rasy, pohlaví nebo tělesné hmotnosti. Pokud jde o další charakteristiky pacientů, studie u špatných metabolizátorů CYP2D6 neprokázala žádný klinicky významný účinek genetického polymorfismu CYP2D6 na systémovou expozici umeklidinia.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Farmakologické a toxikologické účinky pozorované při podávání flutikason-furoátu, umeklidinia nebo vilanterolu v neklinických studiích byly typické pro glukokortikoidy, antagonisty muskarinových receptorů nebo agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů. Podávání kombinace flutikason-furoátu, umeklidinia a vilanterolu psům nevedlo k žádné významné nové toxicitě nebo žádné velké exacerbaci očekávaných nálezů spojených s flutikason-furoátem, umeklidiniem nebo vilanterolem podávanými jednotlivě.

#### Genotoxicita a kancerogenita

##### *Flutikason-furoát*

Flutikason-furoát nebyl ve standardní baterii studií genotoxický a nebyl kancerogenní ani ve studiích celoživotní inhalace u potkanů nebo myší při expozicích 1,4násobně, resp. 2,9násobně vyšších než jakých se dosahuje u člověka při denní dávce 92 mikrogramů flutikason-furoátu, a to na základě AUC.

##### *Umeklidinium*

Umeklidinium nebylo genotoxické ve standardní baterii studií genotoxicity a nebylo kancerogenní ani ve studiích celoživotní inhalace u myší nebo potkanů při expozici  $\geq 20$ násobku nebo  $\geq 17$ násobku klinické expozice člověka při denní dávce 55 mikrogramů umeklidinia, a to na základě AUC.

##### *Vilanterol*

Ve studiích genetické toxicity nebyly vilanterol (ve formě alfa-fenylcinamátu) a kyselina trifenyloctová genotoxické, což naznačuje, že vilanterol (ve formě trifenatátu) nepředstavuje genotoxické riziko pro člověka. V souladu s nálezy u dalších agonistů beta<sub>2</sub>-receptorů způsoboval vilanterol-trifenatát ve studiích celoživotní inhalace proliferační změny na reprodukčních orgánech

u samic potkanů a myši a na hypofýze u potkanů. U potkanů ani myši nebylo prokázáno zvýšení incidence tumorů při expozicích 0,9násobně nebo 22násobně vyšších, než jsou dosahovány při podávání vilanterolu v denní dávce 22 mikrogramů u člověka, a to na základě AUC.

### Reprodukční toxicita

Flutikason-furoát, umeklidinium a vilanterol neměly žádný vliv na fertilitu potkaních samic nebo samic.

#### *Flutikason-furoát*

Flutikason-furoát nebyl u potkanů ani králíků teratogenní, ale opožďoval vývoj u potkanů a způsoboval potraty u králíků při dávkách toxických pro matku. Při expozicích 6,6násobně vyšších, než je klinická expozice u člověka u denní dávky 92 mikrogramů na základě AUC, nebyly zaznamenány žádné účinky na vývoj potkanů. Flutikason-furoát neměl žádné nežádoucí účinky na prenatální nebo postnatální vývoj u potkanů.

#### *Umeklidinium*

Umeklidinium nebylo teratogenní u potkanů nebo králíků. V prenatální a postnatální studii mělo podkožní podání umeklidinia potkanům za následek nižší přírůstek tělesné hmotnosti a spotřebu potravy a mírně sníženou tělesnou hmotnost mláďat před odstraněním pupeční šňůry u samic, u kterých byla podána dávka 180 mikrogramů/kg/den (přibližně 61násobek expozice u člověka umeklidiniu v denní dávce 55 mikrogramů, a to na základě AUC).

#### *Vilanterol*

Vilanterol nebyl u potkanů teratogenní. Ve studiích inhalace u králíků způsoboval vilanterol podobné účinky, jaké byly pozorovány u ostatních agonistů beta<sub>2</sub>-receptorů (rozštěp patra, otevřená oční víčka, srůst jednotlivých částí hrudní kosti a flexe/malrotace končetin). Při podkožním podávání nebyly pozorovány žádné účinky při expozicích 62násobně vyšších, než jaké jsou klinické expozice u člověka u denní dávky 22 mikrogramů, a to na základě AUC. Vilanterol neměl žádné nežádoucí účinky na prenatální nebo postnatální vývoj u potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky  
Doba použitelnosti po otevření vaničky: 6 týdnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Pokud je přípravek uchováván v chladničce, nechte inhalátor alespoň jednu hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Uchovávejte inhalátor uzavřený v ochranné vaničce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a vyjměte jej těsně před prvním použitím.



Na štítek inhalátoru a krabičku napište datum, do kdy má být inhalátor spotřebován. Datum má být zapsáno ihned, jakmile byl inhalátor vyndán z vaničky.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Inhalátor Ellipta se skládá ze světle šedého těla, béžového krytu náustku a počítadla dávek. Přípravek je uložen v ochranné vaničce z laminované fólie, která obsahuje vysoušedlo silikagel v sáčku. Tato vanička je zatavena odlupovacím fóliovým víčkem.

Inhalátor je zařízení složené z více komponent: z polypropylenu, polyethylenu vysoké hustoty, polyoxymethylenu, polybutylen-tereftalátu, akrylonitril-butadien-styrenu, polykarbonátu a nerezové oceli.

Inhalátor obsahuje dva hliníkové laminované fóliové blistrové stripy obsahující 14 nebo 30 dávek (zásoba na 14 nebo 30 dní). Jeden blistr na jednom stripu obsahuje flutikason-furoát, jeden blistr na dalším stripu obsahuje umeklidinium (jako bromid) a vilanterol (jako trifenatát).

Balení obsahuje 14 nebo 30 dávek v inhalátoru.

Vícečetné balení obsahuje 90 dávek (3 balení po 30) v inhalátorech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Po inhalaci by si pacient měl vypláchnout ústa vodou, aniž by vodu polykal.

Inhalátor Ellipta obsahuje předpřipravené dávky a je tak připravený k použití.

Inhalátor je uložený v ochranné vaničce obsahující sáček s vysoušedlem, které snižuje vlhkost. Sáček s vysoušedlem je třeba vyhodit, sáček s vysoušedlem se neotevívá, nejlí ani neinhuluje. Pacient má být poučen, aby vaničku neotevřel dříve, než bude připraven k inhalaci dávky.

Při prvním vyjmutí ze zavřené vaničky je inhalátor v „uzavřené“ pozici. Označení „Spotřebujte do“ vyjadřuje datum, které by mělo být zapsáno na štítek inhalátoru a na určené místo na krabičce. Datum má být zapsáno ihned, jakmile je inhalátor vyjmut z vaničky. Datum „Spotřebujte do“ je 6 týdnů od data otevření vaničky. Po tomto datu se již nemá inhalátor dále používat. Po prvním otevření se může vanička vyhodit.

Pokud se kryt inhalátoru otevře a zavře, aniž by se inhaloval léčivý přípravek, dojde ke ztrátě dávky. Nepoužitá dávka bude bezpečně uložena uvnitř inhalátoru, ale nebude jí možné již vdechnout.

Při jedné inhalaci není možné náhodně užít další léčivo nebo dvojnásobnou dávku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.,  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24 Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/19/1378/001

EU/1/19/1378/002

EU/1/19/1378/003

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. června 2019

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.11.2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.