

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Trelegy Ellipta 92 mikrogramov/55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia zaisťuje dodanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 92 mikrogramov flutikazónfuroátu (fluticasoni furoas), 65 mikrogramov umeklidíniumbromidu, čo je ekvivalentné 55 mikrogramom umeklidínia (umeclidinium) a 22 mikrogramov vilanterolu (vilanterolum) (vo forme trifenatátu). To zodpovedá vopred určenej (predispensovanej) dávke 100 mikrogramov flutikazónfuroátu, 74,2 mikrogramu umeklidíniumbromidu, čo je ekvivalentné 62,5 mikrogramu umeklidínia a 25 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá dodaná dávka obsahuje približne 25 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok (inhalačný prášok).

Biely prášok vo svetlošedom inhalátore (Ellipta) s béžovým krytom náustka a počítadlom dávok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Trelegy Ellipta je indikovaný na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCBP), u ktorých liečba kombináciou inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho  $\beta_2$ -agonistu alebo kombináciou dlhodobo pôsobiaceho  $\beta_2$ -agonistu a dlhodobo pôsobiaceho antagonistu muskarínových receptorov nemá dostatočný efekt (na kontrolu príznakov a prevenciu exacerbácií, pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Odporúčaná a maximálna dávka je jedna inhalácia Trelegy Ellipta 92/55/22 mikrogramov jedenkrát denne, každý deň v rovnakom čase.

Ak sa dávka vynechá, ďalšia dávka sa má inhalovať nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

## *Osobitné skupiny pacientov*

### Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Trelegy Ellipta používať s obozretnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

## *Pediatrická populácia*

Použitie Trelegy Ellipta sa netýka pediatrickej populácie (mladšej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP.

## Spôsob podávania

Trelegy Ellipta je určený len na inhalačné použitie.

### **Pokyny na použitie:**

Nasledujúce pokyny týkajúce sa 30-dávkového inhalátora Ellipta (zásoba na 30 dní) platia aj pre 14-dávkový inhalátor Ellipta (zásoba na 14 dní).

#### **a) Pripravte dávku**

Keď budete pripravený inhalovať dávku, otvorte kryt. Inhalátorom sa nemá triasť.

Posúvajte kryt smerom nadol, až kým nezačujete „kliknutie“. Teraz je liek pripravený na inhaláciu.

Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním 1 dávky. Ak počítadlo dávok neodpočíta dávku, keď je počut „kliknutie“, inhalátor neuvolní dávku a treba ho vziať späť k lekárnikovi a poradiť sa s ním.

#### **b) Ako inhalovať liek**

Inhalátor sa má držať mimo úst a treba vydýchnuť čo najviac, ako je to možné bez námahy, ale nesmie sa vydýchnuť do inhalátora.

Náustok treba vložiť medzi pery a potom ho pevne obomknúť perami. Vetracie otvory sa počas používania nesmú zakrývať prstami.

- Inhalujte jedným dlhým, plynulým a hlbokým vdýchnutím. Potom treba zadržať dych tak dlho, ako je to možné (aspoň 3 - 4 sekundy).
- Vyberte si inhalátor z úst.
- Pomaly a jemne vydýchnite.

Ani pri správnom použití inhalátora nemusíte pocítiť chuť či prítomnosť lieku.

Pred zatvorením krytu sa môže náustok inhalátora očistiť pomocou suchej papierovej vreckovky.

### c) **Zatvorte inhalátor a vypláchnite si ústa**

Posuňte kryt smerom nahor až na doraz, aby ste zakryli náustok.

Po použití inhalátora si vypláchnite ústa vodou a vodu vyplŕajte (neprehltnite).

Zníži sa tým pravdepodobnosť vzniku kandidózy (kvasinkovej infekcie) ústnej dutiny a hrdla ako nežiaducich účinkov.

Ďalšie pokyny na zaobchádzanie s inhalátorom, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Astma

Trelegy Ellipta sa nemá používať u pacientov s astmou, keďže sa u tejto skupiny pacientov nesledoval.

#### Liek nie je určený na akútne použitie

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje podporujúce použitie Trelegy Ellipta na liečbu akútnych epizód bronchospazmu alebo na liečbu akútnej exacerbácie CHOCHP (t. j. ako záchranná liečba).

#### Zhoršenie ochorenia

Zvýšené užívanie krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií na zmiernenie príznakov môže svedčiť o zhoršení kontroly ochorenia. V prípade zhoršenia CHOCHP počas liečby liekom Trelegy Ellipta sa má prehodnotiť stav pacienta a liečebný režim CHOCHP.

Pacienti nesmú ukončiť liečbu liekom Trelegy Ellipta bez dohľadu lekára, keďže sa im príznaky po jej ukončení môžu vrátiť.

#### Paradoxný bronchospazmus

Podávanie flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu môže vyvolať paradoxný bronchospazmus s náhle vzniknutými piskotmi a dýchavicou po podaní dávky a môže ohrozovať život. Ak sa vyskytne paradoxný bronchospazmus, liečba liekom Trelegy Ellipta sa má ihneď ukončiť. Pacienta treba vyšetriť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

#### Kardiovaskulárne účinky

Po podávaní antagonistov muskarínových receptorov vrátane umeklidínia a liekov so sympatomimetickým účinkom vrátane vilanterolu sa môžu objaviť kardiovaskulárne účinky, akými sú srdcové arytmie, napr. atriálna fibrilácia a tachykardia. Preto sa má Trelegy Ellipta používať s obozretnosťou u pacientov s nestabilným alebo život ohrozujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene liečených liekom Trelegy Ellipta je potrebné sledovať kvôli systémovým nežiaducim reakciám súvisiacim s kortikosteroidmi (pozri časť 5.2).

### Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu prejavovať pri akomkoľvek inhalačnom kortikosteroide, hlavne pri dlhodobom užívaní vysokých dávok. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný ako pri perorálnych kortikosteroidoch.

### Poruchy videnia

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sú u pacienta prítomné príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa uvažovať o odoslaní pacienta na vyšetrenie k oftalmológovi, aby sa zistili možné príčiny, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia ako centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR, central serous chorioretinopathy), ktoré boli hlásené po používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov.

### Koexistujúce stavy

Trelegy Ellipta sa má používať s obozretnosťou u pacientov s konvulzívnymi poruchami alebo s tyreotoxikózou a u pacientov, ktorí neprímerane reagujú na agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov.

Trelegy Ellipta sa má podávať s obozretnosťou pacientom s pľúcnou tuberkulózou alebo pacientom s chronickými alebo neliečenými infekciami.

### Anticholinergický účinok

Trelegy Ellipta sa má používať s obozretnosťou u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom alebo s retenciou moču. Pacientov je potrebné oboznámiť s prejavmi a príznakmi akútneho glaukómu s úzkym uhlom a upozorniť ich, aby prestali užívať Trelegy Ellipta a ihneď sa obrátili na svojho lekára, ak sa u nich objaví ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov.

### Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónií vrátane pneumónií vyžadujúcich hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónií so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch vo veľkosti rizika pneumónií v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

U pacientov s CHOCHP musia lekári zostať ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú súčasné fajčenie, starší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a ťažkú CHOCHP.

### Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je zvyčajne prechodné a nie je potrebná jeho suplementácia.

V klinických štúdiách sa pri podávaní odporúčanej terapeutickej dávky Trelegy Ellipta nepozoroval žiadny klinicky významný prejav hypokaliémie. Obozretnosť je potrebná, keď sa Trelegy Ellipta používa s inými liekmi, ktoré tiež môžu spôsobiť hypokaliémiu (pozri časť 4.5).

## Hyperglykémia

Agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov môžu u niektorých pacientov spôsobiť prechodnú hyperglykémiiu. V klinických štúdiách sa pri podávaní odporúčaných terapeutických dávok flutikazónfuroátu/umeclidínia/vilanterolu nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na hladinu glukózy v plazme. U pacientov s diabetom liečených flutikazónfuroátom/umeclidíniom/vilanterolom boli hlásené prípady zvýšenia hladín glukózy v krvi a je potrebné vziať to do úvahy, keď sa tento liek predpisuje pacientom s diabetes mellitus v anamnéze. U pacientov s diabetom sa má po začatí liečby liekom Trelegy Ellipta starostlivejšie sledovať hladina glukózy v plazme.

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú používať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované flutikazónfuroátom/umeclidíniom/vilanterolom podávaným v klinických dávkach sa považujú za nepravdepodobné kvôli nízkym plazmatickým koncentráciám dosahovaným po inhalácii dávky.

### Interakcia s betablokátormi

Blokátory beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok agonistov beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov, akým je vilanterol. Ak sú betablokátory potrebné, má sa zvážiť použitie kardioselektívnych betablokátorov, avšak počas súbežného používania neselektívnych aj selektívnych betablokátorov je potrebná obozretnosť.

### Interakcia s inhibítorom CYP3A4

Flutikazónfuroát a vilanterol sú rýchlo odstraňované vďaka rozsiahlemu metabolizmu sprostredkovanému enzýmom CYP3A4 pri prvom prechode pečeňou.

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, lieky obsahujúce kobicistat) sa odporúča obozretnosť, keďže môže dôjsť k zvýšeniu systémovej expozície flutikazónfuroátu aj vilanterolu, čo môže viesť k zvýšenému potenciálu pre vznik nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému podávaniu, pokiaľ prínos neprevažuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, pričom v takomto prípade treba pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov. U zdravých osôb sa uskutočnila štúdia s opakovaným podávaním kombinácie flutikazónfuroát/vilanterol (184/22 mikrogramov) a ketokonazolu (400 mg, silný inhibítor CYP3A4). Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu AUC<sub>(0-24)</sub> flutikazónfuroátu o 36 % a jeho C<sub>max</sub> o 33 %. Zvýšenie expozície flutikazónfuroátu sa spájalo s 27 % znížením váženej priemernej hladiny kortizolu v sére nameranej počas 0 - 24 hodín. Súbežné podávanie zvýšilo priemernú hodnotu AUC<sub>(0-t)</sub> vilanterolu o 65 % a jeho C<sub>max</sub> o 22 %. Zvýšenie expozície vilanterolu nebolo spojené so zvýšením systémových účinkov súvisiacich s beta<sub>2</sub>-agonistami na srdcovú frekvenciu alebo hladinu draslíka v krvi.

## Interakcia s inhibítormi CYP2D6/Polymorfizmus CYP2D6

Umeklidínium je substrát cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidínia v rovnovážnom stave sa hodnotila u zdravých dobrovoľníkov s nedostatočnou aktivitou CYP2D6 (pomalí metabolizátori). Pri dávke 8-násobne vyššej ako terapeutická dávka sa nepozoroval žiaden vplyv na hodnotu AUC alebo  $C_{max}$  umeklidínia. Pri 16-násobne vyššej dávke sa pozorovalo približne 1,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC umeklidínia bez vplyvu na  $C_{max}$  umeklidínia. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia, keď sa kombinácia flutikazónfuroát/umeklidínium/vilanterol podáva súbežne s inhibítormi CYP2D6 alebo keď sa podáva pacientom s geneticky nedostatočnou aktivitou CYP2D6 (pomalí metabolizátori).

## Interakcia s inhibítormi P-glykoproteínu

Flutikazónfuroát, umeklidínium a vilanterol sú substrátmi transportného P-glykoproteínu (P-gp). Vplyv stredne silného inhibítora P-gp verapamilu (240 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku umeklidínia a vilanterolu v rovnovážnom stave sa hodnotil u zdravých dobrovoľníkov. Nepozoroval sa žiaden vplyv verapamilu na  $C_{max}$  umeklidínia alebo vilanterolu. Pozorovalo sa približne 1,4-násobné zvýšenie hodnoty AUC umeklidínia bez vplyvu na hodnotu AUC vilanterolu. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia, keď sa flutikazónfuroát/umeklidínium/vilanterol podáva súbežne s inhibítormi P-gp. Klinické farmakologické štúdie so špecifickým inhibítormi P-gp a flutikazónfuroátom sa neuskutočnili.

## Iné dlhodobopôsobiacie antimuskaríniká a dlhodobopôsobiacie agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov

Súbežné podávanie Trelegy Ellipta s inými dlhodobopôsobiacimi antagonistami muskarínových receptorov alebo s dlhodobopôsobiacimi agonistami beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov sa nesledovalo a neodporúča sa, pretože môže potencovať nežiaduce reakcie (pozri časti 4.8 a 4.9).

## Hypokaliémia

Súbežná hypokaliemizujúca liečba metylxantínovými derivátmi, steroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže potencovať možný hypokaliemizujúci účinok agonistov beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov, a preto sa má postupovať s obozretnosťou (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri expozíciách, ktoré nie sú klinicky významné (pozri časť 5.3).

O podávaní Trelegy Ellipta gravidným ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa flutikazónfuroát, umeklidínium, vilanterol alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Avšak iné kortikosteroidy, antagonisy muskarínových receptorov a agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov boli v ľudskom mlieku detegované. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu liekom Trelegy Ellipta sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch flutikazónfuroátu/umeclidínia/vilanterolu na fertilitu ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky flutikazónfuroátu, umeclidínia alebo vilanterolu na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Flutikazónfuroát/umeclidínium/vilanterol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri podávaní Trelegy Ellipta boli nazofaryngitída (7 %), bolesť hlavy (5 %) a infekcia horných dýchacích ciest (2 %).

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil Trelegy Ellipta sa zakladá na troch klinických štúdiách fázy III.

Prvá štúdia s aktívnym komparátorom (štúdia CTT116853, FULFIL) zahŕňala údaje o bezpečnosti od 911 pacientov s CHOCHP, ktorí užívali flutikazónfuroát/umeclidínium/vilanterol 92/55/22 mikrogramov jedenkrát denne počas až 24 týždňov, z ktorých 210 pacientov užívalo flutikazónfuroát/umeclidínium/vilanterol 92/55/22 mikrogramov jedenkrát denne počas až 52 týždňov.

Druhá štúdia (štúdia 200812) zahŕňala údaje o bezpečnosti od 527 pacientov s CHOCHP, ktorí užívali flutikazónfuroát/umeclidínium/vilanterol (92/55/22 mikrogramov), a od 528 pacientov s CHOCHP, ktorí užívali flutikazónfuroát/vilanterol (92/22 mikrogramov) + umeclidínium (55 mikrogramov) jedenkrát denne počas až 24 týždňov.

Tretia štúdia s dvomi aktívnymi komparátormi (štúdia CTT116855, IMPACT) zahŕňala údaje o bezpečnosti od 4 151 pacientov s CHOCHP, ktorí užívali flutikazónfuroát/umeclidínium/vilanterol 92/55/22 mikrogramov jedenkrát denne počas až 52 týždňov.

V prípadoch, keď sa frekvencie nežiaducich reakcií medzi štúdiami líšili, je nižšie uvedená vyššia frekvencia.

Nežiaduce reakcie zistené počas týchto klinických skúšaní sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa MedDRA.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	Pneumónia Infekcia horných dýchacích ciest Bronchitída Faryngitída Rinitída Sinusitída Chrípka Nazofaryngitída Kandidóza ústnej dutiny a hrdla Infekcia močových ciest	Časté
	Vírusová infekcia dýchacích ciest	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
Poruchy oka	Rozmazané videnie (pozri časť 4.4)	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Supraventrikulárna tachyarytmia Tachykardia Atriálna fibrilácia	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ Orofaryngálna bolesť	Časté
	Dysfónia	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha	Časté
	Suchosť v ústach	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia Bolesť chrbta	Časté
	Zlomeniny	Menej časté

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### Pneumónia

U celkovo 1 810 pacientov s CHOCHP v pokročilom štádiu (priemerná hodnota FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia, zistená pri skríningu, bola 45 % referenčnej hodnoty, 13 % štandardná odchýlka (standard deviation, SD)), z ktorých 65 % malo stredne ťažkú/ťažkú exacerbáciu CHOCHP v roku pred zaradením do štúdie (štúdia CTT116853), bol výskyt epizód pneumónií hlásených počas až 24 týždňov vyšší u pacientov užívajúcich Trelegy Ellipta (20 pacientov, 2 %) ako u pacientov užívajúcich budezonid/formoterol (7 pacientov, < 1 %). Pneumónia vyžadujúca hospitalizáciu sa vyskytla u 1 % pacientov užívajúcich Trelegy Ellipta a u < 1 % pacientov užívajúcich budezonid/formoterol počas až 24 týždňov. Jeden smrteľný prípad pneumónie bol hlásený u pacienta, ktorý užíval Trelegy Ellipta. V podskupine 430 pacientov liečených počas až 52 týždňov bol výskyt epizód pneumónií hlásených v skupine s Trelegy Ellipta aj v skupine s budezonidom/formoterolom rovnaký, a to 2 %. Výskyt pneumónií pri Trelegy Ellipta je porovnateľný s výskytom pneumónií, ktorý bol pozorovaný v skupine s flutikazónfuroátom/vilanterolom (FF/VI) 100/25 v klinických skúšaníach s FF/VI zameraných na CHOCHP.

V 52-týždňovej štúdiu u celkovo 10 355 pacientov s CHOCHP, u ktorých sa vyskytli stredne ťažké alebo ťažké exacerbácie v predchádzajúcich 12 mesiacoch (priemerná hodnota FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia, zistená pri skríningu, bola 46 % referenčnej hodnoty, SD 15 %) (štúdia CTT116855), bol výskyt pneumónií 8 % (317 pacientov) pri Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 pacientov) pri flutikazónfuroáte/vilanterole (n = 4 134) a 5 % (97 pacientov) pri umeklidíniu/vilanterole (n = 2 070). Smrteľné pneumónie sa vyskytli u 12 zo 4 151 pacientov (3,5 na 1 000 pacientorokov) užívajúcich Trelegy Ellipta, u 5 zo 4 134 pacientov (1,7 na 1 000 pacientorokov) užívajúcich flutikazónfuroát/vilanterol a u 5 z 2 070 pacientov (2,9 na 1 000 pacientorokov) užívajúcich umeklidínium/vilanterol.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie pravdepodobne vyvolá prejavy, príznaky alebo nežiaduce účinky súvisiace s farmakologickými účinkami jednotlivých zložiek (napr. Cushingov syndróm, cushingoidný vzhl'ad, útlm funkcie nadobličiek, zníženie kostnej denzity, suchosť v ústach, poruchy akomodácie oka, tachykardiu, arytmie, tremor, bolesť hlavy, palpitácie, nauzeu, hyperglykémiu a hypokaliémiu).

Špecifická liečba predávkovania liekom Trelegy Ellipta nie je k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním.

O kardioselektívnej betablokáde sa má uvažovať len v prípade závažných prejavov spôsobených predávkovaním vilanterolom, ktoré sú klinicky významné a neodpovedajú na podporné opatrenia. Kardioselektívne betablokátoary sa majú použiť s obozretnosťou u pacientov s bronchospazmom v anamnéze.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s anticholinérgikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL08.

#### Mechanizmus účinku

Flutikazónfuroát/umeclidínium/vilanterol je kombinácia inhalačného syntetického kortikosteroidu, dlhodobo pôsobiaceho antagonistu muskarínových receptorov a dlhodobo pôsobiaceho agonistu beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov (IKS/LAMA/LABA, inhalačný kortikosteroid/*long-acting muscarinic receptor antagonist/long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist*). Po perorálnej inhalácii pôsobia umeclidínium a vilanterol lokálne na dýchacie cesty tak, že vyvolávajú bronchodilatáciu samostatnými mechanizmami a flutikazónfuroát zmierňuje zápal.

#### *Flutikazónfuroát*

Flutikazónfuroát je kortikosteroid so silným protizápalovým účinkom. Presný mechanizmus, prostredníctvom ktorého flutikazónfuroát ovplyvňuje príznaky CHOCHP, nie je známy. Preukázalo sa, že kortikosteroidy majú širokú škálu účinkov na viaceré typy buniek (napr. eozinofily, makrofágy, lymfocyty) a na mediátory (napr. cytokíny a chemokíny), ktoré sa zúčastňujú na zápale.

#### *Umeclidínium*

Umeclidínium je dlhodobo pôsobiaci antagonist muskarínových receptorov (označovaný aj ako anticholinérgikum). Umeclidínium vykazuje bronchodilatačný účinok kompetitívnou inhibíciou väzby acetylcholínu s muskarínovými receptormi hladkej svaloviny dýchacích ciest. Vykazoval pomalú reverzibilitu na ľudskom podtype muskarínového receptora M3 v *in vitro* podmienkach a dlhotrvajúci účinok v *in vivo* podmienkach, keď sa podával priamo do pľúc v predklinických modeloch.

### *Vilanterol*

Vilanterol je selektívny, dlhodobopôsobiaci agonista beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov (*long-acting, beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist*, LABA). Farmakologické účinky agonistov beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov vrátane vilanterolu možno aspoň sčasti pripísať stimulácii vnútrobunkovej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu adenosíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5'-adenosínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkej svaloviny priedušiek a inhibujú uvoľňovanie mediátorov okamžitej precitlivosti z buniek, najmä z mastocytov.

### Farmakodynamické účinky

#### *Elektrofyziológia srdca*

Vplyv flutikazónfuroátu/umeclidínia/vilanterolu na QT interval sa nehodnotil v štúdiu zameranej na QT interval (thorough QT (TQT) štúdia). TQT štúdie s kombináciou FF/VI a s kombináciou umeclidínium/vilanterol (UMEC/VI) nepreukázali klinicky významný vplyv na QT interval pri podávaní klinických dávok FF, UMEC a VI.

Nezistil sa žiadny klinicky významný vplyv na QTc interval pri posúdení centrálne vyhodnotených záznamov EKG získaných od 911 osôb s CHOCHP liečených flutikazónfuroátom/umeclidíniom/vilanterolom počas 24 týždňov alebo v podskupine 210 osôb liečených počas 52 týždňov.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť liečby liekom Trelegy Ellipta (92/55/22 mikrogramov), podávaným jedenkrát denne, sa hodnotila u pacientov s klinickou diagnózou CHOCHP v dvoch, aktívnych komparátorom kontrolovaných štúdiách a v jednej štúdiu noninferiority. Všetky tri štúdie boli multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené štúdie a vyžadovalo sa v nich, aby pacienti boli symptomatickí a mali skóre CAT (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; test vyhodnotenia CHOCHP)  $\geq 10$  a aby dostávali každodennú udržiavaciu liečbu CHOCHP aspoň tri mesiace pred zaradením do štúdie.

FULFIL (CTT116853) bola 24-týždňová štúdia (N = 1 810), ktorej trvanie bolo v podskupine osôb (n = 430) predĺžené až na 52 týždňov, ktorá porovnávala Trelegy Ellipta (92/55/22 mikrogramov) s kombináciou budezonid/formoterol 400/12 mikrogramov (BUD/FOR) podávanou dvakrát denne. Pri skríningu sa priemerná hodnota FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia rovnala 45 % referenčnej hodnoty a 65 % pacientov uviedlo výskyt jednej alebo viacerých stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií v predchádzajúcom roku.

IMPACT (CTT116855) bola 52-týždňová štúdia (N = 10 355), ktorá porovnávala Trelegy Ellipta (92/55/22 mikrogramov) s kombináciou flutikazónfuroát/vilanterol 92/22 mikrogramov (FF/VI) a s kombináciou umeclidínium/vilanterol 55/22 mikrogramov (UMEC/VI). Pri skríningu sa priemerná hodnota FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia rovnala 46 % referenčnej hodnoty a viac ako 99 % pacientov uviedlo výskyt jednej alebo viacerých stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií v predchádzajúcom roku.

Pri zaradení do štúdie boli najčastejšie kombinácie liekov na liečbu CHOCHP uvádzané v štúdiách FULFIL a IMPACT takéto: IKS+LABA+LAMA (28 %, 34 %, v uvedenom poradí), IKS+LABA (29 %, 26 %, v uvedenom poradí), LAMA+LABA (10 %, 8 %, v uvedenom poradí) a LAMA (9 %, 7 %, v uvedenom poradí). Títo pacienti mohli užívať aj iné lieky na liečbu CHOCHP (napr. mukolytiká alebo antagonisty leukotriénových receptorov).

Štúdia 200812 bola 24-týždňová štúdia noninferiority (N = 1 055), ktorá porovnávala Trelegy Ellipta (92/55/22 mikrogramov) s FF/VI (92/22 mikrogramov) + UMEC (55 mikrogramov), podávanými súbežne jedenkrát denne z dvoch inhalátorov, u pacientov, u ktorých sa vyskytli stredne ťažké alebo ťažké exacerbácie v predchádzajúcich 12 mesiacoch.

### *Plúcne funkcie*

V štúdiu FULFIL boli bronchodilatačné účinky pri Trelegy Ellipta evidentné v prvý deň liečby a zachovali sa počas 24-týždňového obdobia liečby (priemerná zmena hodnoty FEV<sub>1</sub> v porovnaní s východiskovou hodnotou sa rovnala 90 - 222 ml v 1. deň a 160 - 339 ml v 24. týždni). Liečba liekom Trelegy Ellipta významne zlepšila ( $p < 0,001$ ) plúcne funkcie (definované priemernou zmenou trough (minimálnej hodnoty) FEV<sub>1</sub> v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou) (pozri tabuľku 1) a toto zlepšenie sa zachovalo v podskupine pacientov, ktorí pokračovali v liečbe do 52. týždňa.

Tabuľka 1. Plúcne funkcie ako cieľový ukazovateľ v štúdiu FULFIL

	Trelegy Ellipta (N = 911)	BUD/FOR (N = 899)	Rozdiel medzi liečbami (95 % IS)
			Porovnanie s BUD/FOR
Trough FEV <sub>1</sub> (l) v 24. týždni, metódou LS vypočítaná priemerná zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou (SE) <sup>a</sup>	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148; 0,194

FEV<sub>1</sub> = objem úsilného výdychu za prvú sekundu (forced expiratory volume in 1 second); l = litre; metóda LS = metóda najmenších štvorcov (least squares); SE = štandardná chyba (standard error); N = počet v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat population); IS = interval spoľahlivosti; <sup>a</sup>Štatisticky významný rozdiel medzi liečbou FF/UMEC/VI a liečbou BUD/FOR sa zistil aj pri hodnoteniach v iných časových bodoch (2., 4. a 12. týždeň).

V štúdiu IMPACT liečba liekom Trelegy Ellipta významne zlepšila ( $p < 0,001$ ) plúcne funkcie v porovnaní s liečbou FF/VI a s liečbou UMEC/VI počas 52-týždňového obdobia (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Plúcne funkcie ako cieľový ukazovateľ v štúdiu IMPACT

	Trelegy Ellipta (N = 4 151)	FF/VI (N = 4 134)	UMEC/VI (N = 2 070)	Rozdiel medzi liečbami 95 % IS	
				Porovnanie Trelegy vs FF/VI	Porovnanie Trelegy vs UMEC/VI
Trough FEV <sub>1</sub> (l) v 52. týždni, metódou LS vypočítaná priemerná zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou (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> = objem úsilného výdychu za prvú sekundu (forced expiratory volume in 1 second); l = litre; metóda LS = metóda najmenších štvorcov (least squares); SE = štandardná chyba (standard error); N = počet v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat population); IS = interval spoľahlivosti; <sup>a</sup>Štatisticky významné rozdiely medzi liečbou FF/UMEC/VI a liečbou FF/VI a medzi liečbou FF/UMEC/VI a liečbou UMEC/VI sa zistili aj pri hodnoteniach v iných časových bodoch (4., 16., 28. a 40. týždeň).

V štúdiu 200812 bola liečba liekom Trelegy Ellipta noninferiorna v porovnaní s liečbou FF/VI+UMEC, podávanými súbežne z dvoch inhalátorov, v zmysle zlepšenia trough FEV<sub>1</sub> v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. Vopred špecifikovaná hraničná hodnota noninferiority bola 50 ml.

### *Exacerbácie*

V štúdiu IMPACT liečba liekom Trelegy Ellipta významne znížila ( $p < 0,001$ ) ročný výskyt stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií, a to o 15 % (95 % IS: 10, 20) v porovnaní s FF/VI (výskyt; 0,91 vs 1,07 udalostí na pacientorok) a o 25 % (95 % IS: 19, 30) v porovnaní s UMEC/VI (výskyt; 0,91 vs 1,21 udalostí na pacientorok), počas 52 týždňov. V štúdiu FULFIL, na základe údajov získaných počas až 24 týždňov, liečba liekom Trelegy Ellipta významne znížila ( $p = 0,002$ ) ročný výskyt stredne ťažkých/ťažkých exacerbácií, a to o 35 % (95 % IS: 14, 51) v porovnaní s BUD/FOR.

V štúdiu IMPACT liečba liekom Trelegy Ellipta predĺžila čas do objavenia sa prvej stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie a významne znížila ( $p < 0,001$ ) riziko vzniku stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie, hodnotené pomocou času do objavenia sa prvej exacerbácie, v porovnaní s FF/VI (14,8 %; 95% IS: 9,3; 19,9) aj s UMEC/VI (16,0 %; 95 % IS: 9,4; 22,1). V štúdiu FULFIL liečba liekom Trelegy Ellipta významne znížila riziko vzniku stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie v porovnaní s BUD/FOR počas 24 týždňov (33 %; 95 % IS: 12, 48;  $p = 0,004$ ).

V štúdiu IMPACT liečba liekom Trelegy Ellipta znížila ročný výskyt ťažkých exacerbácií (t. j. vyžadujúcich hospitalizáciu alebo spôsobujúcich smrť) o 13 % v porovnaní s FF/VI (95% IS: -1, 24;  $p = 0,064$ ). Liečba liekom Trelegy Ellipta významne znížila ročný výskyt ťažkých exacerbácií o 34 % v porovnaní s UMEC/VI (95% IS: 22, 44;  $p < 0,001$ ).

#### *Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom*

Liečba liekom Trelegy Ellipta významne zlepšila ( $p < 0,001$ ) kvalitu života súvisiacu so zdravotným stavom (hodnotenú pomocou celkového skóre SGRQ dotazníka [St. George's Respiratory Questionnaire]) v štúdiu FULFIL (24. týždeň) v porovnaní s BUD/FOR (-2,2 bodu; 95 % IS: -3,5; -1,0) aj v štúdiu IMPACT (52. týždeň) v porovnaní s FF/VI (-1,8 bodu; 95 % IS: -2,4; -1,1) a s UMEC/VI (-1,8 bodu; 95 % IS: -2,6; -1,0).

Vyššie percento pacientov užívajúcich Trelegy Ellipta odpovedalo na liečbu klinicky významným zlepšením celkového skóre SGRQ dotazníka v štúdiu FULFIL v 24. týždni v porovnaní s BUD/FOR (50 % a 41 % v uvedenom poradí), pomer šancí odpovede na liečbu oproti neprítomnosti odpovede na liečbu (odds ratio, OR) (1,41; 95 % IS: 1,16; 1,70) a v štúdiu IMPACT v 52. týždni v porovnaní s FF/VI a s UMEC/VI (42 %, 34 % a 34 % v uvedenom poradí), OR v porovnaní s FF/VI (1,41; 95 % IS: 1,29; 1,55) a OR v porovnaní s UMEC/VI (1,41; 95 % IS: 1,26; 1,57); všetky porovnania medzi liečbami boli štatisticky významné ( $p < 0,001$ ).

V štúdiu FULFIL bolo percento pacientov, ktorí boli CAT-respondéri (t. j. pacienti odpovedajúci na liečbu znížením skóre CAT o 2 alebo viac bodov v porovnaní s východiskovým skóre) v 24. týždni, významne vyššie ( $p < 0,001$ ) u pacientov liečených liekom Trelegy Ellipta v porovnaní s pacientmi liečenými BUD/FOR (53 % vs 45 %; OR 1,44; 95 % IS: 1,19; 1,75). V štúdiu IMPACT bolo percento pacientov, ktorí boli CAT-respondéri v 52. týždni, významne vyššie ( $p < 0,001$ ) u pacientov liečených liekom Trelegy Ellipta (42 %) v porovnaní s pacientmi liečenými FF/VI (37 %; OR 1,24; 95 % IS: 1,14; 1,36) a s pacientmi liečenými UMEC/VI (36 %; OR 1,28; 95 % IS: 1,15; 1,43).

#### *Zmiernenie príznakov*

Dýchavica bola hodnotená pomocou fokálneho (t. j. súhrnného) skóre dotazníka TDI (Transitional Dyspnoea Index; dotazník hodnotiaci zmeny v závažnosti dýchavice v porovnaní s východiskovou závažnosťou určenou na základe dotazníka Baseline Dyspnoea Index) v 24. týždni v štúdiu FULFIL a v 52. týždni v štúdiu IMPACT (podskupina pacientov,  $n = 5\,058$ ). V štúdiu FULFIL bolo percento respondérov podľa fokálneho skóre TDI (zmena skóre aspoň o 1 bod) významne vyššie ( $p < 0,001$ ) u pacientov liečených liekom Trelegy Ellipta v porovnaní s pacientmi liečenými BUD/FOR (61 % vs 51 %; OR 1,61; 95 % IS: 1,33; 1,95). V štúdiu IMPACT bolo percento respondérov tiež významne vyššie ( $p < 0,001$ ) u pacientov liečených liekom Trelegy Ellipta (36 %) v porovnaní s pacientmi liečenými FF/VI (29 %; OR 1,36; 95 % IS: 1,19; 1,55) a s pacientmi liečenými UMEC/VI (30 %; OR 1,33; 95 % IS: 1,13; 1,57).

V štúdiu FULFIL viedla liečba liekom Trelegy Ellipta k zlepšeniu každodenných príznakov CHOCHP hodnotených pomocou celkového skóre škály E-RS: COPD (Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; škála hodnotiaca vplyv liečby na závažnosť respiračných príznakov pri stabilizovanej CHOCHP) v porovnaní s liečbou BUD/FOR (zníženie o  $\geq 2$  body v porovnaní s východiskovým skóre). Percento respondérov počas 21. - 24. týždňa bolo významne vyššie ( $p < 0,001$ ) u pacientov liečených liekom Trelegy Ellipta v porovnaní s pacientmi liečenými BUD/FOR (47 % a 37 % v uvedenom poradí; OR 1,59; 95 % IS: 1,30; 1,94).

### *Spotreba záchranej liečby*

V štúdií FULFIL liečba liekom Trelegy Ellipta významne znížila ( $p < 0,001$ ) spotrebu záchranej liečby medzi 1. - 24. týždňom v porovnaní s liečbou BUD/FOR (rozdiel medzi liečbami: -0,2 vstreku za deň; 95 % IS: -0,3; -0,1).

V štúdií IMPACT liečba liekom Trelegy Ellipta významne znížila ( $p < 0,001$ ) spotrebu záchranej liečby (počet vstrekov za deň) v každom 4-týždňovom období v porovnaní s liečbou FF/VI a s liečbou UMEC/VI. V 49. - 52. týždni bol rozdiel medzi liečbami -0,28 (95 % IS: -0,37; -0,19) v porovnaní s FF/VI a -0,30 (95 % IS: -0,41; -0,19) v porovnaní s UMEC/VI.

### *Nočné prebudenia*

V štúdií IMPACT liečba liekom Trelegy Ellipta štatisticky významne znížila priemerný počet nočných prebudení kvôli CHOCHP v porovnaní s liečbou FF/VI (-0,05; 95 % IS: -0,08; -0,01;  $p = 0,005$ ) a s liečbou UMEC/VI (-0,10; 95 % IS: -0,14; -0,05;  $p < 0,001$ ) v 49. až 52. týždni. Významné zníženia sa pozorovali vo všetkých ďalších časových bodoch v porovnaní s UMEC/VI ( $p < 0,001$ ) a vo všetkých časových bodoch okrem dvoch v porovnaní s FF/VI ( $p \leq 0,021$ ).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Trelegy Ellipta vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Keď sa flutikazónfuroát, umeklidínium a vilanterol podali v kombinácii inhalačnou cestou z jedného inhalátora zdravým osobám, farmakokinetika každej zložky bola podobná farmakokinetike pozorovanej po podaní každého liečiva buď vo forme kombinácie flutikazónfuroát/vilanterol, alebo vo forme kombinácie umeklidínium/vilanterol alebo umeklidínia v monoterapii.

Populačné FK analýzy skúmajúce FF/UMEC/VI sa uskutočnili na základe súboru FK údajov skombinovaných z troch štúdií fázy III u 821 osôb s CHOCHP. Systémové hladiny liečiv ( $C_{\max}$  a AUC v rovnovážnom stave), t. j. FF, UMEC a VI, po podaní FF/UMEC/VI obsiahnutých v jednom inhalátore (trojkombinácia) boli v rozmedzí systémových hladín pozorovaných po podaní FF/VI + UMEC z dvoch inhalátorov, po podaní dvojkombinácií (FF/VI a UMEC/VI), ako aj po podaní jednotlivých zložiek v samostatných inhalátoroch (FF, UMEC a VI). Kovariančná analýza ukázala vyšší zdanlivý klírens FF (42 %) pri porovnaní FF/VI s FF/UMEC/VI; nepovažuje sa to však za klinicky významné.

### Absorpcia

#### *Flutikazónfuroát*

Po inhalačnom podaní flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu zdravým osobám sa  $C_{\max}$  flutikazónfuroátu dosiahla do 15 minút. Absolútna biologická dostupnosť flutikazónfuroátu podaného inhalačne vo forme kombinácie flutikazónfuroát/vilanterol bola 15,2 %, predovšetkým v dôsledku absorpcie inhalovanej časti dávky dodanej do pľúc, so zanedbateľným príspevom perorálnej absorpcie. Po opakovanom inhalačnom podávaní kombinácie flutikazónfuroát/vilanterol sa rovnovážny stav dosiahol do 6 dní s kumuláciou do 1,6-násobku.

#### *Umeklidínium*

Po inhalačnom podaní flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu zdravým osobám sa  $C_{\max}$  umeklidínia dosiahla do 5 minút. Absolútna biologická dostupnosť inhalačného umeklidínia bola v priemere 13 %, so zanedbateľným príspevom perorálnej absorpcie. Po opakovanom inhalačnom podávaní umeklidínia sa rovnovážny stav dosiahol do 7 až 10 dní s 1,5- až 2-násobnou kumuláciou.

### *Vilanterol*

Po inhalačnom podaní flutikazónfuroátu/umeclidínia/vilanterolu zdravým osobám sa  $C_{max}$  vilanterolu dosiahla do 7 minút. Absolútna biologická dostupnosť inhalačného vilanterolu bola 27 %, so zanedbateľným príspevom perorálnej absorpcie. Po opakovanom inhalačnom podávaní kombinácie umeclidínium/vilanterol sa rovnovážny stav dosiahol do 6 dní s kumuláciou do 1,5-násobku.

### Distribúcia

#### *Flutikazónfuroát*

Po intravenóznom podaní flutikazónfuroátu zdravým dobrovoľníkom bol priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave 661 litrov. Flutikazónfuroát sa slabo viaže na erytrocyty. V *in vitro* podmienkach bola väzba flutikazónfuroátu na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme vysoká, v priemere > 99,6 %.

#### *Umeclidínium*

Po intravenóznom podaní umeclidínia zdravým dobrovoľníkom bol priemerný distribučný objem 86 litrov. V *in vitro* podmienkach bola väzba na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme v priemere 89 %.

### *Vilanterol*

Po intravenóznom podaní vilanterolu zdravým dobrovoľníkom bol priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave 165 litrov. Vilanterol sa slabo viaže na erytrocyty. V *in vitro* podmienkach bola väzba na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme v priemere 94 %.

### Biotransformácia

#### *Flutikazónfuroát*

*In vitro* štúdie ukázali, že flutikazónfuroát sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom transportného P-gp. Primárna metabolická cesta flutikazónfuroátu je hydrolýza S-fluórmetyl-karbotioátu na metabolity s významne zníženým kortikosteroidovým účinkom. Systémová expozícia metabolitom je nízka.

#### *Umeclidínium*

*In vitro* štúdie ukázali, že umeclidínium sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6) a je substrátom transportného P-gp. Primárne metabolické cesty umeclidínia sú oxidatívne (hydroxylácia, O-dealkylácia) s následnou konjugáciou (glukuronidácia, atď.), ktorých výsledkom sú rôzne metabolity buď so zníženým farmakologickým účinkom, alebo s nestanoveným farmakologickým účinkom. Systémová expozícia metabolitom je nízka.

### *Vilanterol*

*In vitro* štúdie ukázali, že vilanterol sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom transportného P-gp. Primárna metabolická cesta vilanterolu je O-dealkylácia, ktorá vedie k vzniku rôznych metabolitov s významne zníženým agonistickým účinkom na beta<sub>1</sub>- a beta<sub>2</sub>-adrenergické receptory. Metabolické profily v plazme po perorálnom podaní vilanterolu v štúdiu s rádioaktívne značenou látkou podávanou ľuďom sa zhodovali v rozsiahlom metabolizme pri prvom prechode pečeňou. Systémová expozícia metabolitom je nízka.

### Eliminácia

#### *Flutikazónfuroát*

Zdanlivý plazmatický eliminačný polčas flutikazónfuroátu po inhalačnom podaní flutikazónfuroátu/vilanterolu bol v priemere 24 hodín. Po intravenóznom podaní bol polčas eliminačnej fázy v priemere 15,1 hodiny. Plazmatický klírens po intravenóznom podaní bol 65,4 litra/hodinu. Urinárna exkrécia predstavovala približne 2 % intravenózne podanej dávky. Po perorálnom podaní sa flutikazónfuroát u ľudí eliminoval predovšetkým metabolizmom, pričom jeho metabolity sa vylučovali takmer výhradne stolicou a < 1 % izotopom značenej dávky sa vylúčilo močom.

### *Umeklidínium*

Plazmatický eliminačný polčas umeklidínia po inhalačnom podávaní počas 10 dní bol v priemere 19 hodín, s 3 % až 4 % liečiva vylúčenými v nezmenenej forme močom v rovnovážnom stave. Plazmatický klírens po intravenóznom podaní bol 151 litrov/hodinu. Po intravenóznom podaní sa približne 58 % podanej rádioaktívne značenej dávky vylúčilo stolicou a približne 22 % podanej rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo močom. Vylučovanie látok súvisiacich s liečivom stolicou po intravenóznom podaní svedčilo o vylučovaní žľou. Po perorálnom podaní sa 92 % podanej rádioaktívne značenej dávky primárne vylúčilo stolicou. Menej ako 1 % perorálne podanej dávky (1 % zachytenej rádioaktívne značenej látky) sa vylúčilo močom, čo poukazuje na zanedbateľnú absorpciu po perorálnom podaní.

### *Vilanterol*

Plazmatický eliminačný polčas vilanterolu po inhalačnom podávaní počas 10 dní bol v priemere 11 hodín. Plazmatický klírens vilanterolu po intravenóznom podaní bol 108 litrov/hodinu. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného vilanterolu sa 70 % rádioaktívne značenej dávky vylúčilo močom a 30 % stolicou. Primárna eliminácia vilanterolu spočívala v metabolizme s následným vylučovaním metabolitov močom a stolicou.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Staršie osoby*

Vplyv veku na farmakokinetiku flutikazónfuroátu, umeklidínia a vilanterolu sa hodnotil v populačnej farmakokinetickej analýze. Nepozoroval sa žiadny klinicky významný vplyv vyžadujúci úpravu dávky.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U osôb s poruchou funkcie obličiek sa účinok flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu nehodnotil. Uskutočnili sa však štúdie s flutikazónfuroátom/vilanterolom a umeklidíniom/vilanterolom, ktoré nepreukázali zvýšenie systémovej expozície flutikazónfuroátu, umeklidíniu alebo vilanterolu. Uskutočnili sa *in vitro* štúdie skúmajúce väzbu na bielkoviny u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi a nezískal sa klinicky významný dôkaz o zmenenej väzbe na bielkoviny.

Vplyv hemodialýzy sa nesledoval.

#### *Porucha funkcie pečene*

U osôb s poruchou funkcie pečene sa účinok flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu nehodnotil. Uskutočnili sa však štúdie s flutikazónfuroátom/vilanterolom a umeklidíniom/vilanterolom.

Kombinácia flutikazónfuroát/vilanterol, ktorá je zložkou Trelegy Ellipta, sa hodnotila u pacientov so všetkými stupňami závažnosti poruchy funkcie pečene (stupeň A, B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie). V prípade flutikazónfuroátu sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene preukázala až trojnásobne vyššia systémovej expozícia (FF 184 mikrogramov); preto sa pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene podávala polovičná dávka (FF 92 mikrogramov). Pri tejto dávke sa nepozoroval žiadny vplyv na systémovú expozíciu. V prípade stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie pečene je preto potrebná obozretnosť, ale neodporúča sa žiadna špecifická úprava dávky na základe funkcie pečene. Nezistilo sa významné zvýšenie systémovej expozície vilanterolu.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nepreukázalo zvýšenie systémovej expozície umeklidíniu ani vilanterolu ( $C_{max}$  a AUC). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa umeklidínium nehodnotilo.

#### *Ďalšie osobitné skupiny pacientov*

Vplyv rasy, pohlavia a telesnej hmotnosti na farmakokinetiku flutikazónfuroátu, umeklidínia a vilanterolu sa tiež hodnotil v populačnej farmakokinetickej analýze.



U 113 osôb s CHOCHP pochádzajúcich z východnej Ázie (japonského a východoázijského pôvodu), ktorí užívali kombináciu FF/UMEC/VI z jedného inhalátora (27 % osôb), boli odhadované hodnoty  $AUC_{(ss)}$  flutikazónfuroátu v priemere o 30 % vyššie v porovnaní s osobami kaukazskej rasy. Tieto vyššie systémové expozície však zostali pod hraničnou hodnotou systémovej expozície FF, ktorá spôsobuje zníženie hladiny kortizolu v sére a v moči a nepovažujú sa za klinicky významné. U osôb s CHOCHP sa nezistil žiadny vplyv rasy na farmakokinetické parametre umeklidínia alebo vilanterolu.

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely v systémovej expozícii flutikazónfuroátu, umeklidínia alebo vilanterolu v dôsledku rasy, pohlavia alebo telesnej hmotnosti, ktoré vyžadujú úpravu dávky.

Pokiaľ ide o iné charakteristiky pacientov, štúdia u pomalých metabolizátorov CYP2D6 nepreukázala klinicky významný vplyv genetického polymorfizmu CYP2D6 na systémovú expozíciu umeklidíniu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Farmakologické a toxikologické účinky pozorované pri podávaní flutikazónfuroátu, umeklidínia alebo vilanterolu v predklinických štúdiách boli rovnaké ako tie, ktoré sa typicky spájajú buď s glukokortikosteroidmi, s antagonistami muskarínových receptorov alebo s agonistami  $\beta_2$ -adrenergických receptorov. Podávanie kombinácie flutikazónfuroát, umeklidíniom a vilanterolom nevedlo k významným novým toxickým účinkom alebo k závažnému zhoršeniu očakávaných nálezov spájaných s flutikazónfuroátom, umeklidíniom alebo vilanterolom podávaných v monoterapii.

#### Genotoxicita a karcinogenita

##### *Flutikazónfuroát*

Flutikazónfuroát nebol genotoxický v štandardnom súbore štúdií a nebol karcinogénny v štúdiách s jeho celoživotným inhalačným podávaním potkanom alebo myšiam pri expozíciách 1,4-násobne alebo 2,9-násobne vyšších, v uvedenom poradí, ako je expozícia dosahovaná u ľudí po podávaní flutikazónfuroátu v dennej dávke 92 mikrogramov, na základe AUC.

##### *Umeklidíniom*

Umeklidíniom nebolo genotoxické v štandardnom súbore štúdií a nebolo karcinogénne v štúdiách s jeho celoživotným inhalačným podávaním myšiam alebo potkanom pri expozíciách  $\geq 20$ -násobne alebo  $\geq 17$ -násobne vyšších, v uvedenom poradí, ako je klinická expozícia dosahovaná u ľudí po podávaní umeklidínia v dennej dávke 55 mikrogramov, na základe AUC.

##### *Vilanterol*

Vilanterol (vo forme alfa-fenylcinamátu) a kyselina trifenyloctová neboli genotoxické, čo poukazuje na to, že vilanterol (vo forme trifenatátu) nepredstavuje genotoxické riziko pre ľudí. Zhodne so zisteniami získanými pri iných agonistoch  $\beta_2$ -adrenerických receptorov sa v štúdiách s celoživotným inhalačným podávaním zistilo, že vilanteroltrifenatát mal proliferatívne účinky na reprodukčný systém samíc potkanov a myší a na hypofýzu potkanov. U potkanov sa pri expozícii 0,9-násobne vyššej alebo u myší pri expozícii 22-násobne vyššej ako je klinická expozícia dosahovaná u ľudí po podávaní vilanterolu v dennej dávke 22 mikrogramov, na základe AUC, nezistilo zvýšenie výskytu tumorov.

#### Toxicita pre reprodukciu

Flutikazónfuroát, umeklidíniom a vilanterol nemali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov alebo samíc potkanov.

### *Flutikazónfuroát*

Flutikazónfuroát nebol teratogénny u potkanov ani u králikov, ale spomalil vývin u potkanov a spôsobil potraty u králikov, keď bol podávaný v dávkach toxických pre gravidné samice. Nezistili sa žiadne účinky na vývin u potkanov pri expozíciách, ktoré boli približne 6,6-násobne vyššie ako klinická expozícia dosahovaná u ľudí po podávaní flutikazónfuroátu v dennej dávke 92 mikrogramov, na základe AUC. Flutikazónfuroát nemal žiadny nežiaduci účinok na prenatalný alebo postnatalný vývin u potkanov.

### *Umeklidínium*

Umeklidínium nebolo teratogénne u potkanov ani u králikov. V štúdiu prenatalného a postnatalného vývinu viedlo subkutánne podávanie umeklidínia potkanom k nižšiemu prírastku telesnej hmotnosti a k nižšiemu príjmu potravy u potkaních matiek a k mierne zníženej telesnej hmotnosti mláďat pred odstavením u samíc, ktorým bola podávaná dávka 180 mikrogramov/kg/deň (približne 61-násobok klinickej expozície dosahovanej u ľudí po podávaní umeklidínia v dennej dávke 55 mikrogramov, na základe AUC).

### *Vilanterol*

Vilanterol nebol teratogénny u potkanov. V štúdiách s inhalačným podávaním králikom spôsobil vilanterol účinky podobné tým, ktoré sú pozorované pri podávaní iných agonistov beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorov (rázštep podnebia, otvorené očné viečka, zrastenie hrudnej kosti a ohnutie/malrotácia končatín). Pri subkutánnom podávaní sa nezistili žiadne účinky pri 62-násobku klinickej expozície dosahovanej u ľudí po podávaní vilanterolu v dennej dávke 22 mikrogramov, na základe AUC. Vilanterol nemal žiadny nežiaduci účinok na prenatalný alebo postnatalný vývin u potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
stearan horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vaničky: 6 týždňov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.  
Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Inhalátor uchovávajúte vo vnútri uzatvorenej vaničky na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z nej až tesne pred prvým použitím.

Napíšte dátum, kedy sa má inhalátor zlikvidovať, na vyhradené miesto na štítku inhalátora a na škatuľke. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalátor Ellipta pozostáva zo svetlošedého korpusu, béžového krytu náustka a počítadla dávok a je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie obsahujúcej vrecko so silikagélovým vysúšadlom. Vanička je uzatvorená odnímateľnou fóliou.

Inhalátor je viaczložková pomôcka zložená z polypropylénu, polyetylénu s vysokou hustotou, polyoxymetylénu, polybutyléntereftalátu, akrylonitrilbutadiénstyrénu, polykarbonátu a nehrdzavejúcej ocele.

Inhalátor obsahuje dva prúžky s blistermi z laminátovej hliníkovej fólie, ktoré dodajú celkovo 14 alebo 30 dávok (zásoba na 14 alebo 30 dní). Každý blister v jednom prúžku obsahuje flutikazónfuroát, každý blister v druhom prúžku obsahuje umeklidínium (vo forme bromidu) a vilanterol (vo forme trifenatátu).

Veľkosti balenia obsahujú 14-dávkový alebo 30-dávkový inhalátor. Multibalenia obsahujú inhalátory s 90 dávkami (3 balenia po 30 dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Po inhalácii si pacienti majú vypláchnuť ústa vodou a vodu vyplúť.

Inhalátor Ellipta obsahuje vopred určené (predispendované) dávky a je pripravený na použitie.

Inhalátor je zabalený vo vaničke obsahujúcej vrecko s vysúšadlom na zníženie vlhkosti. Vrecko s vysúšadlom sa má zlikvidovať, nesmie sa otvoriť a jeho obsah sa nesmie jesť ani inhalovať. Pacienta treba upozorniť, aby neotváral vaničku, kým nebude pripravený inhalovať dávku.

Inhalátor bude v polohe „zatvorený“, keď sa po prvýkrát vyberie z uzavretej vaničky. Je potrebné dopísať dátum na vyhradené miesto na štítku inhalátora a na škatuľke vedľa označenia „Zlikvidujte do“. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky. Dátum „Zlikvidujte do“ je 6 týždňov od dátumu prvého otvorenia vaničky. Po tomto dátume sa inhalátor už viac nemá používať. Vanička sa po prvom otvorení môže zlikvidovať.

Ak sa kryt inhalátora otvorí a zatvorí bez inhalovania lieku, dávka sa vyplytvá. Vyplytvaná dávka sa bezpečne zadrží vo vnútri inhalátora, ale už viac nebude k dispozícii na inhaláciu.

V jednej inhalácii nie je možné náhodne užiť liek navyše alebo dvojnásobnú dávku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. novembra 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.