

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız "Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRELEGY ELLIPTA 200 mcg + 62,5 mcg + 25 mcg Kullanıma Hazır İnhalasyon Tozu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

TRELEGY ELLIPTA her bir dozunda,
200 mikrogram flutikazon furoat
62,5 mikrogram umeklidinyuma eşdeğer 74,2 mikrogram umeklidinyum bromür
25 mikrogram vilanterole eşdeğer 40 mikrogram vilanterol trifenatat içerir.

Ağızlıktan çıkan doz,
184 mikrogram flutikazon furoat
55 mikrogram umeklidinyum(65 mikrogram umeklidinyum bromüre eşdeğer)
22 mikrogram vilanterol (vilanterol trifenatat olarak) içerir.

Yardımcı madde:

Her bir doz yaklaşık olarak 25 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir (sığırdan elde edilir).

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır inhalasyon tozu (inhalasyon tozu)
Bej renkli ağızlık kapağı ve dahili bir doz sayacı olan açık gri inhaler (Ellipta) içinde beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRELEGY ELLIPTA astımı olan yetişkin hastalarda idame tedavisi olarak endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Astım hastalarına hastalıklarının şiddetine bağlı olarak uygun flutikazon furoat (FF) dozu içeren TRELEGY ELLIPTA dozu verilmelidir; bu doz her gün aynı saatte günde bir kez ya TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram içeren bir inhalasyon ya da 200/62,5/25 mikrogram içeren bir inhalasyondur.

Düşük ila orta doz inhale kortikosteroid ile kombinasyon halinde uzun etkili bir muskarinik antagonist ve uzun etkili bir beta₂ agonistine ihtiyaç duyan yetişkinlerde, başlangıç dozu olarak her gün aynı saatte günde bir kez TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram inhalasyonu düşünülmelidir. Eğer hastalar TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram dozuyla yeterli düzeyde kontrol altına alınamıyorsa, doz 200/62,5/25 mikrogram'a yükseltilebilir ve bu doz astım kontrolünde ek bir iyileşme sağlayabilir.

Hastalar aldıkları flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol dozunun optimal olarak devam etmesini ve yalnızca tıbbi tavsiyeye göre değiştirilmesini sağlamak amacıyla bir sağlık mesleği mensubu tarafından düzenli şekilde tekrar kontrol edilmelidir. Doz, etkili semptom kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmelidir.

Yüksek doz inhale kortikosteroid ile kombinasyon halinde uzun etkili bir muskarinik antagonist ve uzun etkili bir beta₂ agonistine ihtiyaç duyan yetişkinlerde TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram dozu düşünülmelidir.

Hastalar flutikazon furoat/vilanterol inhalasyonunu izleyen 15 dakika içinde solunum fonksiyonunda iyileşme yaşamaktadır ve TRELEGY ELLIPTA kullanımında da benzer bir etki beklenmektedir. Ancak, hastalara astım semptomlarının devamlı kontrolü için ilacı her gün düzenli olarak kullanmaları ve asemptomatik olduklarında bile devam etmeleri gerektiği bildirilmelidir.

İki doz arasındaki sürede semptomlar ortaya çıkarsa, hemen rahatlama sağlamak için inhale kısa etkili bir beta₂ agonisti kullanılmalıdır.

Uygulama şekli

TRELEGY ELLIPTA sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

Kullanma talimatı:

Aşağıdaki kullanma talimatları 30 dozluk (30 günlük tedarik) Ellipta inhalasyon cihazı içindir, aynı şekilde 14 günlük (14 günlük tedarik) Ellipta inhalasyon cihazı için de geçerlidir.

a) Dozun hazırlanması

Doz inhalasyonu yapmaya hazır olduğunuzda kapağı açınız. İnhalasyon cihazı çalkalanmamalıdır.

“Klik” sesi duyana kadar kapağı aşağı doğru tamamen çekiniz. Artık tıbbi ürün kullanıma hazırdır.

Doz sayıcı teyit etmek için geriye doğru 1'er doz saymaktadır. Eğer “klik” sesi duyulduğunda doz sayacı geri saymazsa, inhalasyon cihazı doz uygulamayacaktır ve cihazın bir eczacıya götürülerek danışılması gerekmektedir.

b) Tıbbi ürün nasıl inhale edilir?

İnhalasyon cihazını ağızdan uzakta tutarken, ağız yoluyla mümkün olduğunca derin nefes verilmelidir; inhalasyon cihazının içine nefes verilmemelidir.

Ağızlık dudakların arasına yerleştirilerek, dudaklar ağızlığın çevresinde sıkıca kapatılmalıdır. Kullanım sırasında hava delikleri parmaklarla engellenmemelidir.

- Uzun, dengeli ve derin bir nefes alınır. Nefesinizi mümkün olduğunca uzun süre tutunuz (en az 3-4 saniye).
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan çıkarınız.
- Nefesinizi yavaşça ve nazikçe dışarı veriniz.

İnhalasyon cihazı doğru şekilde kullanılıyor olsa bile, tıbbi ürünün tadı alınamayabilir veya ürün hissedilemeyebilir.

Kapağı kapatmadan önce inhalasyon cihazının ağızlığı kuru bir mendille temizlenebilir.

c) İnhalasyon cihazını kapatınız ve ağızınızı çalkalayınız

Ağızlığı kapamak için, kapağı yukarı çıktığı kadar kaydırınız.

İnhalasyon cihazını kullandıktan sonra ağızınızı suyla çalkalayınız. Suyu yutmayınız.

Böylece, yan etki olarak ağız ya da boğazda yara gelişme ihtimali azalacaktır.

Cihazın nasıl kullanılacağıyla ilgili daha ayrıntılı talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Kortikosteroidlerle ilişkilendirilen sistemik advers reaksiyon geliştirme riski daha yüksek olabilen karaciğer yetmezliği hastalarında doz uygulanırken dikkat edilmelidir. TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram, orta şiddetli ila şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarındaki maksimum dozdur (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Astım endikasyonunda TRELEGY ELLIPTA'nın çocuklar ve 18 yaşından küçük adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzeri hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

TRELEGY ELLIPTA içeriğinde bulunan etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan veya şiddetli süt proteini alerjisi bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alevlenmeler

TRELEGY ELLIPTA, kısa etkili bronkodilatör gerektiren akut astım semptomlarının tedavisi için kullanılmamalıdır. Semptomların giderilmesi için kısa etkili bronkodilatörlerin kullanımının artması hastalığın kontrolünün kötüye gittiğini göstermektedir ve bu durumda hastalar bir hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

Hastalar TRELEGY ELLIPTA tedavisini hekimlerinin gözetimleri olmaksızın kesmemelidir, çünkü belirtiler tedaviyi kestikten sonra tekrarlayabilir.

TRELEGY ELLIPTA tedavisi sırasında astımla ilişkili advers olaylar ve alevlenmeler yaşanabilir. Hastalara tedaviye devam etmeleri ancak TRELEGY ELLIPTA başlatıldıktan sonra astım semptomlarında kontrol sağlanamazsa veya semptomlar kötüleşirse doktora başvurmaları söylenmelidir.

Paradoksal bronkospazm

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol dozunun uygulanmasını takiben ani hırıltılı solunum ve nefes darlığıyla birlikte paradoksal bronkospazm oluşturabilir ve yaşamı tehdit edebilir. TRELEGY ELLIPTA tedavisi paradoksal bronkospazm oluştuğu takdirde derhal kesilmelidir. Hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekliyse alternatif tedavi başlanmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Umeklidinyum veya vilanterol gibi muskarinik reseptör antagonistleri ve sempatomimetiklerin uygulanmasından sonra kardiyak aritmiler (sırasıyla ör. atriyal fibrilasyon ve taşikardi) gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Bu nedenle, TRELEGY ELLIPTA stabil olmayan veya hayatı tehdit edici kardiyovasküler hastalıkları olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan ve TRELEGY ELLIPTA almakta olan hastalarda 100/62,5/25 mikrogram dozu kullanılmalı ve hastalar kortikosteroidler ile ilişkili sistemik advers reaksiyonlar için izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Sistemik kortikosteroid etkiler

Özellikle uzun süreler için reçete edilmiş yüksek dozlar başta olmak üzere, tüm inhale kortikosteroidler ile sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin, oral kortikosteroidlerle görülenlere kıyasla görülme olasılığı daha düşüktür.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Bir hasta bulanık görme ya da diğer görme bozuklukları semptomlarıyla başvurursa, hasta sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımından sonra bildirilmiş katarak, glokom veya santral seröz koryoretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir oftalmoloji uzmanına sevk edilmelidir.

Eşlik eden koşullar

TRELEGY ELLIPTA konvülsif bozukluğu veya tirotoksikozu olan hastalarda ve beta₂- adrenerjik agonistlere gereğinden fazla yanıt veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

TRELEGY ELLIPTA pulmoner tüberkülozlu veya kronik ya da tedavi edilmemiş enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

Antikolinergik aktivite

TRELEGY ELLIPTA üriner retansiyonu veya dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalara akut dar açılı glokomun belirti ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve bu belirti veya semptomların gelişmesi halinde derhal TRELEGY ELLIPTA kullanmayı bırakarak doktorlarını aramaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Astım hastalarında pnömoni

Yüksek dozlarda TRELEGY ELLIPTA alan astım hastalarında pnömoni insidansındaki artış dışlanamaz. Bu durum flutikazon furoat/vilanterol ile elde edilen klinik deneyime dayanmaktadır; bu deneyime göre, flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram ve plasebo ile karşılaştırıldığında flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mikrogram dozunda pnömoni riskinde artışa yönelik bir eğilim görülmüştür.

Hipokalemi

Beta₂-adrenerjik agonistler bazı hastalarda advers kardiyovasküler etkiler yaratabilecek ciddi hipokalemiye yol açabilirler. Serum potasyumunda azalma genellikle geçicidir ve yerine koyma tedavisi gerektirmez.

Klinik çalışmalarda, önerilen terapötik TRELEGY ELLIPTA dozlarında klinik olarak anlamlı hipokalemi etkilerine rastlanmamıştır. TRELEGY ELLIPTA, hipokalemi yapma potansiyeline sahip başka bir tıbbi ürün ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hiperglisemi

Beta₂-adrenerjik agonistler bazı hastalarda geçici hiperglisemiye yol açabilir. Klinik çalışmalarda önerilen terapötik flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol dozlarında plazma glukozu üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir. Fakat flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol kullanımının diyabetik hastalarda kan glukoz düzeylerini yükselttiği bildirilmiştir. Bu nedenle diabetes mellitus hikayesi olan hastalara flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol reçete ederken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik hastalarda TRELEGY ELLIPTA tedavisi başlandığında plazma glukozu daha yakından izlenmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnhale dozlamadan ardından elde edilen düşük plazma konsantrasyonları nedeniyle klinik dozlarda flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterole bağlı klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin olası olmadığı düşünülmektedir.

Beta blokerlerle etkileşim

Beta₂-adrenerjik blokerler, vilanterol gibi beta₂-adrenerjik agonisterin etkilerini zayıflatabilir veya antagonize edebilirler. Eğer beta blokerler gerekiyorsa, kardiyoselektif beta blokerler tercih edilmelidir, fakat hem selektif hem de non-selektif beta blokerlerin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4 inhibitörüyle etkileşim

Flutikazon furoat ve vilanterol, CYP3A4 enziminin aracılık ettiği kapsamlı ilk geçiş metabolizması ile hızlı şekilde vücuttan uzaklaştırılmaktadır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol, ritonavir) ile birlikte uygulandığında, hem flutikazon furoat hem de vilanterole karşı sistemik maruziyette artış potansiyelinin bulunması nedeniyle ve bu durum da advers reaksiyon potansiyelinde artışa yol açabileceği için dikkat gösterilmesi önerilir (bkz. Bölüm 5.2). Uygulamanın faydası, sistemik kortikosteroid advers reaksiyonları açısından risk artışına ağır basmadığı sürece birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır; birlikte uygulama durumunda hastalar sistemik kortikosteroid advers reaksiyonları açısından izlenmelidir. Sağlıklı gönüllülerde flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonu (200/25 mikrogram) ve ketokonazol (400 miligram, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) ile bir tekrarlanan doz çalışması yürütülmüştür. Birlikte uygulama ortalama flutikazon furoat EAA₍₀₋₂₄₎ ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %36 ve %33 artırmıştır. Flutikazon furoat maruziyetindeki artış 0-24 saatlik ağırlıklı ortalama serum kortizolde %27 azalma ile ilişkilendirilmiştir. Birlikte uygulama, ortalama vilanterol EAA_(0-t) ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %65 ve %22 artırmıştır. Vilanterol maruziyetindeki artış, kalp hızı veya kan potasyumu üzerinde beta₂-agonist ile ilişkili sistemik etkilerle ilişkilendirilmemiştir.

CYP2D6 inhibitörleri/CYP2D6 polimorfizmi ile etkileşim

Umeklidinyum sitokrom P450 2D6'nın (CYP2D6) bir substratıdır. Umeklidinyumun kararlı durum farmakokinetiği, CYP2D6 eksikliği olan (zayıf metabolize ediciler) sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Terapötik dozun 8 katından yüksek dozda, umeklidinyum EAA veya C_{maks} üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. 16 kat yüksek dozda, umeklidinyumun EAA'da yaklaşık 1,3 kat artış gözlenmiştir ve umeklidinyum C_{maks}'ı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol ile CYP2D6 inhibitörlerinin birlikte verilmesinde veya genetik olarak CYP2D6 eksikliği bulunan hastalara (zayıf metabolize ediciler) uygulandığında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

P-glikoprotein inhibitörleri ile etkileşim

Flutikazon furoat, umeklidinyum, ve vilanterol, P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcısı substratlarıdır. Orta düzeyde P-gp inhibitörü verapamilin (günde bir kez 240 mg) umeklidinyum ve vilanterolün kararlı durum farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Verapamilin, umeklidinyum veya vilanterol C_{maks} değerleri üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Umeklidinyumun EAA değerinde yaklaşık 1,4 kat artış gözlenirken vilanterol EAA değerinde değişim gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne dayanarak flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün P-gp inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir. Özgül bir P-gp inhibitörü ile flutikazon furoat arasında klinik farmakolojik çalışma yapılmamıştır.

Diğer uzun etkili antimuskarinikler ve uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler

TRELEGY ELLIPTA ile diğer uzun etkili muskarinik antagonistlerin veya uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistlerin eş zamanlı verilmeleri ile ilgili çalışma yapılmamıştır ve eş zamanlı kullanımları advers reaksiyonların etkisini artırabileceği için önerilmez (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9).

Hipokalemi

Eş zamanlı metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretik kullanımı beta₂-adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkilerini güçlendirebilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yetersiz veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, beta₂-agonistlerinin veya kortikosteroidlerin uygulanmasını takiben üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

TRELEGY ELLIPTA gebelik döneminde, sadece anne için beklenen yararları fetüs için olası risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterol veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Fakat diğer kortikosteroidler, muskarinik antagonistler ve beta₂-adrenerjik agonistler insan sütünde belirlenmiştir. Yeni doğanlarda/infantlarda bu risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin bebeğe olan faydası ile tedavinin anneye olan yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi veya TRELEGY ELLIPTA tedavisinin sonlandırılması kararı alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterolün insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, flutikazon furoat, umeclidinyum veya vilanterolün erkek veya kadın fertilitesi üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün muhakeme, motor veya bilişsel beceri gerektiren işlevleri yerine getirme üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır.

Bu tür aktiviteler üzerinde olumsuz bir etki, klinik dozlardaki flutikazon furoat, umeklidinyum veya vilanterolün farmakolojik özelliklerinden yararlanılarak tahmin edilemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

TRELEGY ELLIPTA'nın güvenlilik profili, astım üzerinde gerçekleştirilen bir Faz 3 klinik çalışmada ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) üzerinde gerçekleştirilen üç adet Faz 3 klinik çalışmada elde edilen verilere dayanmaktadır. Astım klinik geliştirme programında, toplam 1.623 yetişkin gönüllüdeki advers reaksiyonlar değerlendirilmiştir. KOAH klinik geliştirme programında, toplam 5.589 yetişkin gönüllü, advers reaksiyonların birleştirilmiş değerlendirmesine dahil edilmiştir.

Çalışmalar ve popülasyonlar arasında advers reaksiyon sıklığında farklılık olduğu durumlarda, daha yüksek sıklık bildirilmiştir.

İstenmeyen etkilerin özeti

Bu çalışmalar sırasında tespit edilen istenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre liste halinde sunulmaktadır.

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Pnömoni*, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, farenjit, rinit, sinüzit, influenza, ağız ve boğazda kandidiyaz, üriner sistem enfeksiyonu, viral solunum yolu enfeksiyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker ve döküntüyü içeren aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Supraventriküler taşiaritmi, taşikardi, atriyal fibrilasyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, orofarenjiyal ağrı, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon
Yaygın olmayan: Ağızda kuruluk

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı
Yaygın olmayan: Kırıklar

Seçilmiş advers olayların tanımı

*Pnömoni

KOAH

İleri evre KOAH hastası olan toplam 1.810 hastanın (ortalama post bronkodilatör taraması beklenen FEV₁'in %45'i, standart sapma (SD) %13) %65'i çalışmaya alınmadan önceki yıl içerisinde orta/şiddetli bir KOAH alevlenmesi geçirmiştir (çalışma CTT116853). TRELEGY ELLIPTA alan hastalarda (20 hasta, %2) budesonid/formoterol (7 hasta, <%1) alan hastalara kıyasla 24 haftaya kadar yüksek pnömoni vaka insidansı vardır. 24 haftaya kadar hastanede yatışı gerektiren pnömoni TRELEGY ELLIPTA alan hastalarda %1 ve budesonid/formoterol alanlarda <%1 olarak gerçekleşmiştir. TRELEGY ELLIPTA alan 1 hastada ölümcül pnömoni bildirilmiştir. 52 haftaya kadar tedavisine devam edilen 430 kişilik altgrupta pnömoni olaylarının insidansı TRELEGY ELLIPTA ve budesonid/formoterol kollarında eşit (%2) olarak bildirilmiştir. TRELEGY ELLIPTA ile pnömoni insidansı KOAH'ta FF/VI klinik çalışmalarının flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI) 100/25 koluyula benzerdir.

Önceki 12 ay içerisinde orta veya şiddetli alevlenme öyküsü olan 10.355 KOAH hastasında (ortalama post bronkodilatör FEV₁ beklenenin %46'sı, standart sapma (SD) %15) yürütülen 52 haftalık bir çalışmada (çalışma CTT116855), pnömoni insidansı TRELEGY ELLIPTA (n = 4.151) için %8 (312 hasta), flutikazon furoat/vilanterol (n=4.134) için %7 (282 hasta) ve umeklidinyum/vilanterol (n = 2.070) için %5 (95 hasta) olmuştur. TRELEGY ELLIPTA kullanan 4.151 hastanın 12'sinde (her 1.000 hasta yılında 3,5), flutikazon furoat/vilanterol kullanan 4.134 hastanın 5'inde (her 1.000 hasta yılında 1,7) ve umeklidinyum/vilanterol kullanan 2.070 hastanın 5'inde (her 1.000 hasta yılında 2,9) ölümle sonuçlanan pnömoni gerçekleşmiştir.

KOAH klinik çalışmalarında, TRELEGY ELLIPTA ile görülen pnömoni vaka insidansı flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram ile görülen insidans ile benzerdir.

Astım

52 haftaya kadar tedavi uygulanan astım hastalarında (çalışma 205715), pnömoni insidansı TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram için %1 (406 hastada 5), TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram için <%1'dir (408 hastada 4). Pnömoni insidansı flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram grubunda (407 hastada 7) ve flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mikrogram grubunda (406 hastada 7) %2'dir. Hastaneye yatış gerektiren pnömoni olaylarının insidansı TRELEGY ELLIPTA ve FF/VI gruplarında benzerdir (tüm gruplarda <%1). Hiçbir ölümcül pnömoni olayı görülmemiştir.

Pazarlama sonrası verileri

Başıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker ve döküntüyü içeren aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4), glokom, göz ağrısı
Seyrek: Göz içi basıncında artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TRELEGY ELLIPTA'nın doz aşımına yönelik herhangi bir klinik çalışma verisi mevcut değildir.

Semptomlar ve bulgular

TRELEGY ELLIPTA'nın doz aşımında her bir farmakolojik bileşenin yol açacağı farmakolojik etkiler ile ilişkili bulgu, belirti veya advers etkiler görülecektir (örn., Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanması, kemik mineral yoğunluğunda azalma, ağız kuruluğu, görsel uyum bozuklukları, taşikardi, aritmiler, titreme, baş ağrısı, çarpıntı, bulantı, hiperglisemi ve hipokalemi).

Tedavi

TRELEGY ELLIPTA'nın doz aşımı için herhangi bir spesifik tedavi mevcut değildir. Doz aşımı görülmesi halinde, gerektiği şekilde uygun izleme önlemleri ile destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Kardiyoselektif beta blokajı, sadece klinik olarak ilişkili ve destek tedavilerine yanıt vermeyen belirgin vilanterol doz aşımı etkilerinde düşünülmelidir. Kardiyoselektif beta-bloker tıbbi ürünler bronkospazm öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İleri evre tedavi klinik olarak endike ise veya mümkünse ulusal zehirlenme merkezinin önerilerine göre yürütülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıkları için ilaçlar, koritkosteroidlerle birlikte üçlü kombinasyon dahil antikolinergiklerle kombine adrenerjikler

ATC kodu: R03AL08

Etki mekanizması

Flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterol; inhale sentetik kortikosteroid, uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti ve uzun etkili beta₂-adrenerjik agonist (İKS/LAMA/LABA) kombinasyonudur. Oral inhalasyonu takiben umeklidinyum ve vilanterol ayrı mekanizmalar ile havayollarında bronkodilatasyon oluşturmak üzere bölgesel (lokal) olarak etki eder ve flutikazon furoat ise enflamasyonu azaltır.

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat, potent anti-enflamatuvar etkiye sahip bir kortikosteroiddir. Flutikazon furoatın astım semptomları üzerindeki etkisine dair kesin mekanizması bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin, çoklu hücre tipleri (örn. eozinofiller, makrofajlar, lenfositler) ve enflamasyonda bulunan mediyatörler (örn. sitokinler ve kemokinler) üzerinde çok çeşitli etkilere sahip oldukları görülmüştür.

Umeklidinyum

Umeklidinyum uzun etkili muskarinik bir reseptör antagonistidir (ayrıca antikolinergik olarak da anılır). Umeklidinyum, bronkodilatör aktivitesini, asetilkolinin solunum yolu düz kasındaki muskarinik asetilkolin reseptörlerine bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek gösterir. Klinik öncesi modellerde akciğerlere doğrudan uygulandığında, *in vitro* insan M3 muskarinik reseptör alt türünde yavaş reversibilite ve *in vivo* uzun etki süresi gösterir.

Vilanterol

Vilanterol bir selektif uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistidir (LABA). Vilanterol dahil olmak üzere beta₂-adrenoreseptör agonisti ilaçların farmakolojik etkileri, en azından kısmen de olsa adenosin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenezin monofosfata (siklik AMP) dönüşmesinde katalizör görevi gören enzim olan intrasellüler adenilat siklazın stimülasyonu ile ilişkilendirilebilir. Artan siklik AMP düzeyleri bronşiyal düz kasın gevşemesine ve özellikle mast hücreleri olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık mediyatörlerinin salıverilmesinin inhibe edilmesine neden olmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyovasküler etkiler

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün QT intervali üzerindeki etkisi kapsamlı QT (TQT) çalışması ile değerlendirilmemiştir. FF/VI ve umeklidinyum/vilanterol (UMEC/VI) için TQT çalışmaları FF, UMEC ve VI'nın klinik dozlarının QT intervaline etkisinin klinik olarak anlamlı olmadığını göstermiştir.

Umeklidinyum/vilanterolün QT intervali üzerindeki etkisi, 125/25 mikrogram veya 500/100 mikrogram umeklidinyum/vilanterolün 103 sağlıklı gönüllüde 10 gün boyunca günde bir kez uygulanmasını içeren bir plasebo ve moksifloksasin kontrollü QT çalışmasında değerlendirilmiştir. Başlangıç düzeltmesinden sonra plasebodan QT intervalinin uzamasındaki maksimum ortalama fark (Fridericia metodu kullanılarak düzeltilmiştir, QTcF), 125/25 mikrogram umeklidinyum/vilanterol uygulamasından 10 dakika sonra 4,3 milisaniye (%90 GA; 2,2, 6,4) ve 500/100 mikrogram umeklidinyum/vilanterol uygulamasından 30 dakika sonra 8,2 milisaniye (%90 GA; 6,2, 10,2) olmuştur. 125/25 mikrogram umeklidinyum/vilanterol dozunda QT intervalinin uzaması üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki (Fridericia metodu kullanılarak

düzeltilmiştir, QTcF) görülmemiştir. Ek olarak, 12 aya kadar günde bir kez 125/25 mikrogram umeklidinyum/vilanterol alan 281 hastadaki 24 saatlik Holter takibinde umeklidinyum/vilanterolün kardiyak ritm üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri görülmemiştir.

Flutikazon furoat/vilanterolün QT intervali üzerindeki etkisi, 85 sağlıklı gönüllü üzerinde bir çift kör, çok dozlu, plasebo ve pozitif kontrollü çapraz çalışmada değerlendirilmiştir. Başlangıç düzeltilmesinden sonra plasebodan QTcF'deki maksimum ortalama fark (%95 üst güven sınırı), 200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol ve 800/100 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol uygulamasından 30 dakika sonra sırasıyla 4,9 (7,5) milisaniye ve 9,6 (12,2) milisaniye olmuştur. Ayrıca, doza bağlı kalp atımı artışı görülmüştür. Başlangıç düzeltilmesinden sonra plasebodan kalp atımındaki maksimum ortalama fark (%95 üst güven sınırı), 200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol ve 800/100 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol uygulamasından 10 dakika sonra sırasıyla 7,8 (9,4) atım/dak ve 17,1 (18,7) atım/dak olmuştur.

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterole 24 haftaya kadar maruz kalan astım hastası 1.519 gönüllünün veya 52 hafta maruz kalan 364 kişilik alt grubunun EKG'sinde QTc intervali üzerinde klinik olarak anlamlı etki gözlenmemiştir.

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterole 24 haftaya kadar maruz kalan 911 KOAH hastasının veya 52 hafta maruz kalan 210 kişilik alt grubunun EKG'sinde QTc intervali üzerinde klinik olarak anlamlı etki gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

TRELEGY ELLIPTA'nın (FF/UMEC/VI) güvenliliği ve etkililiği, mevcut kombinasyon tedavilerinde (İKS + bir LABA) yeterli astım kontrol sağlanamayan yetişkin gönüllülerde 24 ila 52 haftalık süreler uygulanan bir randomize, çok merkezli, aktif kontrollü, çift kör klinik çalışmada 2.436 gönüllüde incelenmiştir (çalışma 205715, CAPTAIN). Çalışmada TRELEGY ELLIPTA'nın solunum fonksiyonu üzerindeki etkisi, orta ve şiddetli astım alevlenmelerinin yıllık oranı, astım semptom kontrolü ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI) ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası, 24. haftada dip (trough) 1 saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim (FEV₁) değerinde başlangıca göre değişimdir. Önemli sekonder sonlanım noktası ise orta/şiddetli astım alevlenmelerinin yıllık oranıdır.

Çalışmada şu şekilde 5 haftalık bir hazırlık dönemi/stabilizasyon dönemi uygulanmıştır: inhale kortikosteroid (günde 250 mikrogram flutikazon propiyonattan daha yüksek veya eşdeğer) + LABA ile mevcut astım tedavilerinde yeterli kontrol sağlanamayan [Astım Kontrolü Testi (ACQ-6) $\geq 1,5$] gönüllüler, günde iki kez flutikazon propiyonat/salmeterol 250/50 mikrogram ile uygulanan 3 haftalık bir hazırlık dönemine girmiştir. Hazırlık döneminden sonra yeterli kontrol sağlanamamış olan (ACQ-6 $\geq 1,5$) gönüllüler, 2 haftalık bir stabilizasyon dönemi için günde bir kez FF/VI 100/25 mikrogram dozuna geçirilmiştir. Tüm tedavi gruplarında, bazal demografik özellikler benzerdir.

Taramada, bronkodilatör öncesi öngörülen ortalama FEV₁ %58,5'dir (SS: %12,8); ortalama reversibilite yüzdesi %29,9'dur (SS: %18,1) ve ortalama mutlak reversibilite 0,484 L (SS: 0,274 L) ve ortalama ACQ-6 skoru 2,5'tir (SS: 0,6). 5 haftalık tedavisiz dönem/stabilizasyon döneminde, gönüllüler hem solunum fonksiyonunda (trough FEV₁ iyileşmesi 0,287 L) hem de astım kontrolünde (ortalama ACQ-6 skorunda 0,6 düşüş) önemli iyileşmeler görmüştür. Bu iyileşmelere

karşın, gönüllülerin büyük bölümü (%93) iyi kontrole ulaşamamıştır (ortalama skor ACQ-6 1,9) ve bu da ek tedaviye ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Randomizasyonda, bronkodilatör öncesi öngörülen ortalama FEV₁ %68,2'dir (SS: %14,8).

5 haftalık hazırlık dönemi/stabilizasyon döneminden sonra, uygun gönüllüler günde bir kez TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram (N=406), TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram (N=408), TRELEGY ELLIPTA 100/31,25/25 mikrogram (N=405), TRELEGY ELLIPTA 200/31,25 /25 mikrogram (N=404), FF/VI 100/25 mikrogram (N=407) veya FF/VI 200/25 mikrogram (N=406) inhalasyonuna atanmıştır. Çalışmada 4 farklı TRELEGY ELLIPTA dozu incelenirse de burada, astım tedavisinde önerilen dozlar olan TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram ve TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram sonuçları gösterilmektedir. Etkililik incelemesinde, solunum fonksiyonu olmayan sonlanım noktası analizlerine TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) ve FF/VI (100/252 ve 200/25 mikrogram) arasında önceden belirlenen havuz karşılaştırmalar dahil edilmiştir.

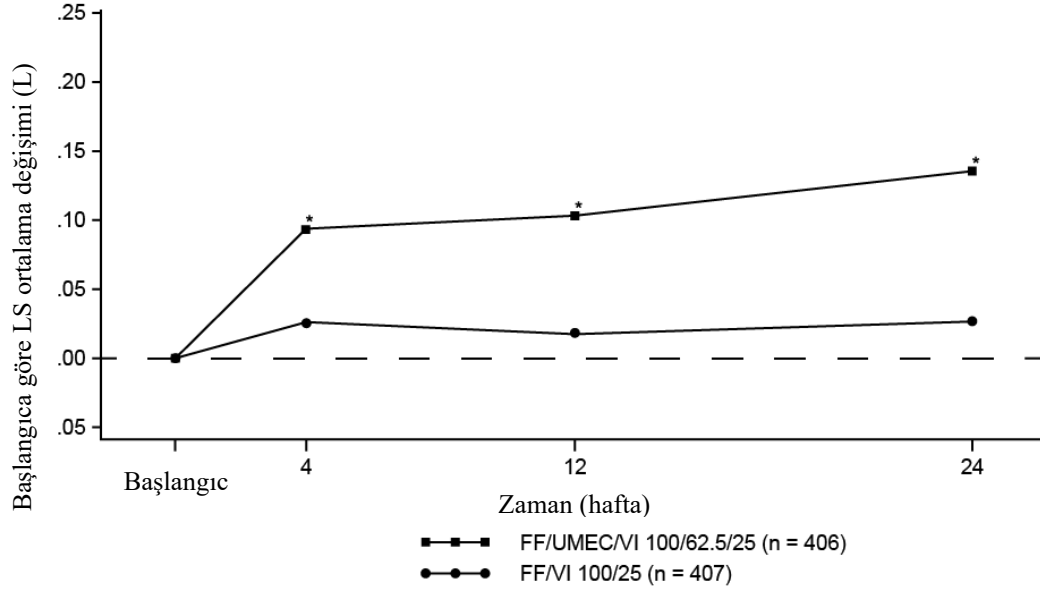
24. haftada başlangıca göre trough FEV₁'deki değişimde (primer etkililik sonlanım noktası), TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 ve TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram dozlarında FF/VI 100/25 ve FF/VI 200/25 mikrogram ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı belirgin iyileşmeler görülmüştür (bkz. Tablo 1, Şekil 1, Şekil 2).

Tablo 1. Solunum fonksiyonu sonlanım noktaları (Çalışma 205715)

| | FF/VI 100/25 (N=407) | TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 (N=406) | FF/VI 200/25 (N=406) | TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 (N=408) |
|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Trough FEV₁^a (L), 24. Hafta | | | | |
| Başlangıca göre LS ortalama değişim (SE) | 0,024 (0,0157) | 0,134 (0,0155) | 0,076 (0,0156) | 0,168 (0,0155) |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Tedavi farkı %95 GA p-değeri | Referans | 0,110 0,066; 0,153 p<0,001 | --- | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Tedavi farkı %95 GA p-değeri | --- | --- | Referans | 0,092 0,049; 0,135 p<0,001 |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı Trelegy Ellipta 100/62,5/25 ^a Tedavi farkı | --- | Referans | --- | 0,034 -0,009; 0,077 |

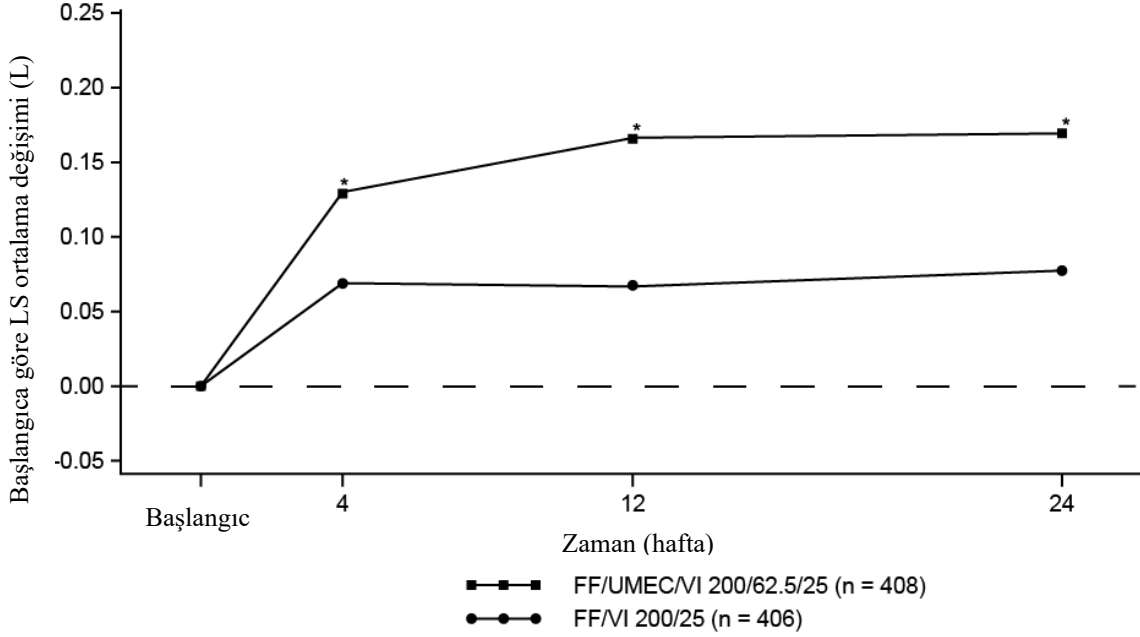
| | | | | |
|--|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 ^a Tedavi farkı %95 GA | --- | 0,059 0,015; 0,102 | Referans | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 ^a Tedavi farkı %95 GA | Referans | --- | --- | 0,143 0,100; 0,187 |
| FEV₁, dozdan 3 saat sonra^c (L), 24. Hafta | | | | |
| Başlangıca göre LS ortalama değişim | 0,132 (0,0160) | 0,243 (0,0158) | 0,168 (0,0159) | 0,286 (0,0158) |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Tedavi farkı %95 GA | Referans | 0,111 0,067; 0,155 | --- | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Tedavi farkı %95 GA | --- | --- | Referans | 0,118 0,074; 0,162 |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı Trelegy Ellipta 100/62,5/25 Tedavi farkı | --- | Referans | --- | 0,044 0; 0,087 |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Tedavi farkı %95 GA | --- | 0,075 0,031; 0,119 | Referans | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Tedavi farkı %95 GA | Referans | --- | --- | 0,155 0,110; 0,199 |
| GA=Güven aralığı; FEV ₁ =1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; L=Litre; LS=En küçük kare; N=Tedavi amaçlı popülasyondaki sayı; SE=Standart hata ^a Bu karşılaştırmalar önceden belirlenen test hiyerarşisinde yoktur ve çarpana göre düzeltilmemiştir. ^b Sonlanım noktası önceden tanımlanmış test hiyerarşisinde yoktur ve bu yüzden çarpana göre düzeltilmemiştir. | | | | |

Şekil 1. TRELEGY ELLIPTA 00/62,5/25'in başlangıca göre LS ortalama değişimi (trough FEV₁ (L)'de)



*p<0,001 FF/UMEC/VI 100/62,5/25'e kıyasla FF/VI 100/25

Şekil 2. TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'in başlangıca göre LS ortalama değişimi (trough FEV₁ (L)'de)



*p<0,001 FF/UMEC/VI 200/62,5/25'e kıyasla FF/VI 200/25

Orta/şiddetli astım alevlenmeleri 52 haftalık bir tedavi döneminde incelenmiştir (bkz. Tablo 2). Bir orta astım alevlenmesi, astım semptomlarında veya solunum fonksiyonlarında kötüleşme veya astım tedavisinde geçici bir değişime neden olan (örn. İKS'de artış) ama şiddetli alevlenme kriterlerini karşılamayan kurtarma bronkodilatör kullanımında artış olarak tanımlanmıştır. Şiddetli astım alevlenmesi, en az 3 gün boyunca sistemik kortikosteroid kullanımı (veya en azından idame dozunun 2 katına çıkarılması) gereken bir kötüleşme veya sistemik kortikosteroid gerektiren astım nedeniyle hastaneye yatış veya acil servis ziyareti olarak tanımlanmıştır. Havuz analizinde, orta/şiddetli alevlenmelerin yıllık oranı TRELEGY ELLIPTA tedavisinde (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) FF/VI ile karşılaştırıldığında (100/25 ve 200/25 mikrogram) sayısal olarak daha düşüktür (%13 düşüş oranı; %95 GA; -5,2; 28,1). Orta/şiddetli alevlenmelerin yıllık oranı için havuz haline getirilmemiş karşılaştırmaların tanımlayıcı analizi de sunulmaktadır.

Tablo 2. Orta/şiddetli alevlenmelerin yıllık oranı^a (52 haftaya kadar) (Çalışma 205715)

| | FF/VI 100/25 (N=407) | TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 (N=406) | FF/VI 200/25 (N=406) | TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 (N=408) |
|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Ortalama Yıllık Oran | 0,87 | 0,68 | 0,57 | 0,55 |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Oran Düşüşü (%) | Referans | %21,8 -1,1; 39,5 | --- | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Oran Düşüşü (%) %95 GA | --- | --- | Referans | %3,2 -28,2; 27 |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı Trelegy Ellipta 100/62,5/25 Oran Düşüşü (%) %95 GA | --- | Referans | --- | %19,1 -6,4; 38,5 |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Oran Değişimi (%) | --- | %-19,6 ^b -57,2; 9 | Referans | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Oran Düşüşü (%) %95 GA | Referans | --- | --- | %36,7 17,6; 51,5 |
| GA=Güven aralığı; N=Tedavi amaçlı popülasyondaki sayı | | | | |
| ^a Bu karşılaştırmalar önceden belirlenen test hiyerarşisinde yoktur ve çarpama göre düzeltilmemiştir. | | | | |
| ^b Negatif yüzdeler TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 için alevlenme oranında artış olduğunu göstermektedir. | | | | |

Ayrıca, şiddetli astım alevlenmeleri de incelenmiştir. Tanımlayıcı bir havuz analizinde, FF/VI ile karşılaştırıldığında (100/25 ve 200/25 mikrogram) TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) için şiddetli alevlenmelerin ortalama yıllık oranında fark gözlemlenmemiştir (oranda %2,6 düşüş; %95 GA: -26,2; 24,9). Şiddetli alevlenmelerin ortalama yıllık oranları TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram ve TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram için sırasıyla 0,41 ve 0,23'tür. Şiddetli alevlenmelerin ortalama yıllık oranı FF/VI 100/25 mikrogram ve FF/VI 200/25 mikrogram için sırasıyla 0,38 ve 0,26'dır.

Hasta semptomları ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ACQ, Astımda Solunum Semptomlarının Değerlendirmesi (E-RS: Astım) ve St. George Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bir havuz analizinde, 24. haftada ACQ-7 yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) için %63, FF/VI için (100/25 ve 200/25 mikrogram) için ise %55'tir (OR: 1,43; %95 GA: 1,16; 1,76) (bkz. Tablo 3). Havuz haline getirilmemiş tedavi karşılaştırmalarının da tanımlayıcı analizleri sunulmaktadır.

Tablo 3. Astım Kontrol Testi (ACQ)-7 sonuçları, 24. Hafta (Çalışma 205715)

| | FF/VI 100/25 (N=407) | TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 (N=406) | FF/VI 200/25 (N=406) | TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 (N=408) |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Yanıt Verenler ^b (%) | %52 | %62 | %58 | %64 |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Olasılık Oranı %95 GA | Referans | 1,59 1,18; 2,13 | --- | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Olasılık Oranı %95 GA | --- | --- | Referans | 1,28 0,95; 1,72 |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 Olasılık Oranı %95 GA | --- | Referans | --- | 1,08 0,80; 1,45 |
| TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 Olasılık Oranı %95 GA | --- | 1,19 0,88; 1,60 | Referans | --- |
| TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Olasılık Oranı %95 GA | Referans | --- | --- | 1,71 1,27; 2,30 |
| GA=Güven aralığı; N=Tedavi amaçlı popülasyondaki sayı | | | | |
| ^a Bu karşılaştırmalar önceden belirlenen test hiyerarşisinde yoktur ve çarpama göre düzeltilmemiştir. | | | | |
| ^b ACQ-7 skorunun başlangıca göre $\geq 0,5$ düşük olması olarak tanımlanmıştır. | | | | |

24. haftada ACQ-5 (ACQ-7'deki semptomlarla ilgili 5 sorudan oluşur) yanıt veren hasta oranları ACQ-7 sonuçlarına benzerdir. Havuz haline getirilmiş tanımlayıcı bir analizde, 24. haftada ACQ-5 yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) için %64 ve FF/VI (100/25 ve 200/25 mikrogram) için %60'tır (OR: 1,23; %95 GA: 1,0; 1,52).

Havuz haline getirilmemiş bir tanımlayıcı analizde, 24. haftada ACQ-5 yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram için %63 iken, FF/VI 100/25 mikrogram için %58'dir (OR: 1,28; %95 GA: 0,96; 1,72). ACQ-5 yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram için %66 iken, FF/VI 200/25 mikrogram için %62'dir (OR: 1,19; %95 GA: 0,88; 1,6).

Havuz haline getirilmiş bir tanımlayıcı analizde, E-RS: Astım yanıt veren hasta oranı (skorda başlangıca göre ≥ 2 düşüş olarak tanımlanmıştır) TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) için %45, FF/VI (100/25 ve 200/25 mikrogram) için %41'dir (OR: 1,18; %95 GA: 0,96; 1,45) (21.-24. haftalar).

Havuz haline getirilmemiş bir tanımlayıcı analizde, E-RS: Astım yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram için %42, FF/VI 100/25 mikrogram için %38'dir (OR: 1,22, %95 GA: 0,91; 1,63) (21.-24. haftalar). E-RS: Astım yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram için %47, FF/VI 200/25 mikrogram için %44'tür (OR: 1,15; %95 GA: 0,86; 1,53) (21.-24. haftalar).

Havuz haline getirilmiş bir tanımlayıcı analizde, 24. haftada SGRQ yanıt veren hasta oranı (skorda başlangıca göre ≥ 4 düşüş olarak tanımlanmıştır) TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mikrogram) için %69, FF/VI (100/25 ve 200/25 mikrogram) için %66'dır (OR: 1,14, %95 GA: 0,92; 1,42).

Havuz haline getirilmemiş bir tanımlayıcı analizde, 24. haftada SGRQ yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mikrogram için %68, FF/VI 100/25 mikrogram için %64'tür (OR: 1,22, %95 GA: 0,93; 1,7). SGRQ yanıt veren hasta oranı 24. haftada TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mikrogram için %69, FF/VI 200/25 mikrogram için %68'dir (OR: 1,04; %95 GA: 0,76; 1,41).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sağlıklı gönüllülere flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterol kombinasyon olarak tek bir inhalerden inhalasyon yoluyla uygulandığında, her bir bileşenin farmakokinetiği, her bir etkin maddenin flutkazon furoat/vilanterol kombinasyonu ya da umeklidinyum/vilanterol kombinasyonu veya her bir bileşen monoterapi olarak uygulandığında gözlemlendiği gibi olmuştur.

Flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün astım hastası gönüllülerdeki sistemik maruziyetini değerlendirmek için popülasyon farmakokinetik (FK) analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde, bir inhalasyon cihazında FF/UMEC/VI'den (100/62,5/25 mikrogram ve 200/62,5/25 mikrogram) sonra (üçlü kombinasyon) flutikazon furoat ve vilanterolün sistemik ilaç düzeyleri (kararlı durum C_{max} ve AUC_{0-24}), 100 mikrogram ve 200 mikrogram dozlarında FF/VI ile ikili kombinasyon uygulamasından sonra gözlemlenen düzeylerin aralığındadır; bir inhalasyon cihazında FF/UMEC/VI uygulamasından sonra 62,5 mikrogram umeklidinyumun sistemik maruziyeti, monoterapi olarak 62,5 mikrogram umeklidinyum uygulamasından sonra gözlemlenen aralıktadır.

FF/UMEC/VI için popülasyon FK analizleri, üç faz III çalışmasından 821 KOAH hastasından alınan kombine FK verileriyle yapılmıştır. FF/UMEC/VI'nin tek bir inhalerle (üçlü kombinasyon) verilmesini takiben FF, UMEC ve VI için sistemik ilaç seviyeleri (kararlı durum C_{maks} ve EAA), FF/VI + UMEC iki inhaler şeklinde kullanımı, ikili kombinasyonları (FF/VI ve UMEC/VI) ve bunun yanı sıra tek inhalerde ayrı ayrı (FF, UMEC ve VI) verilmelerini takiben gözlenen aralıkta olmuştur.

Emilim:

Flutikazon furoat

Sağlıklı gönüllülere inhalasyon yoluyla flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterol uygulanmasını takiben, flutikazon furoat C_{maks} 15. dakikada oluşmuştur. Flutikazon furoat/vilanterol inhalasyon yoluyla uygulandığında, başlıca dozun akciğere ulaşan kısmının emilimine bağlı olarak ve ihmal edilebilir oral emilimle birlikte flutikazonun mutlak biyoyararlılığı %15,2 olmuştur. Tekrarlayan inhale flutikazon furoat/vilanterol dozlarını takiben 6 gün içinde ilaç birikimi 1,6 katına kadar çıkarken kararlı duruma ulaşılmıştır.

Umeklidinyum

Flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterolün sağlıklı gönüllülere inhalasyon yoluyla uygulanmasını takiben, C_{maks} 'a 5 dakikada ulaşılmıştır. İn hale umeklidinyumun mutlak biyoyararlanımı, oral emilimden gelen önemsiz düzeyde katkı ile dozun ortalama %13'üdür. İn hale umeklidinyumun yinelenen dozlamını takiben, kararlı duruma 1,5-2 katı birikim ile 7-10 gün arasında ulaşılmıştır.

Vilanterol

Sağlıklı gönüllülere inhalasyon yoluyla flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterol uygulanmasını takiben, vilanterol C_{maks} 7. dakikada ulaşılmıştır. İn hale vilanterolün biyoyararlanımı %27 olup oral absorpsiyon ihmal edilebilir düzeydedir. Tekrarlayan umeklidinyum/vilanterol dozlarını takiben 6 gün içinde birikim 1,5 katına kadar çıkarken kararlı duruma ulaşılmıştır.

Dağılım:

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat dozunun sağlıklı gönüllülere intravenöz yoldan verilmesini takiben, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 661 litre olmuştur. *In vitro* olarak plazma proteinine bağlanma oranı insan plazmasında >%99,6 olmuştur.

Umeklidinyum

Sağlıklı gönüllülere intravenöz yoldan uygulamayı takiben, ortalama dağılım hacmi 86 litre olmuştur. *In vitro* olarak plazma proteini bağlanma oranı insan plazmasında ortalama %89 olmuştur.

Vilanterol

Vilanterolün sağlıklı gönüllülere intravenöz yoldan uygulanmasını takiben, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 165 litre olmuştur. *In vitro* olarak plazma proteinine bağlanma oranı insan plazmasında ortalama %94 olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Flutikazon furoat

In vitro çalışmalar flutikazon furoatın başlıca sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini ve P-gp taşıyıcı için bir substrat olduğunu göstermiştir. Flutikazon furoat için başlıca metabolik yol, S-fluorometil karbotioat grubunun hidrolizi ile kortikosteroid etkinliğin anlamlı olarak azaldığı metabolitlerin oluşmasıdır. Metabolitlere sistemik maruziyet düşük düzeydedir.

Umeklidinyum

İn vitro çalışmalar, umeklidinyumun başlıca sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) tarafından metabolize edildiğini ve P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcısı için bir substrat olduğunu göstermiştir. Umeklidinyum için birincil metabolik yollar, oksidatif (hidroksilasyon, O-dealkilasyon) ve bunu izleyen konjugasyon (glukuronidasyon vb.) olup, metabolizma düşük farmakolojik aktiviteye sahip ya da farmakolojik aktivitesi olmayan bir dizi metabolitle sonuçlanır. Metabolitlere sistemik maruziyet düşük düzeydedir.

Vilanterol

İn vitro çalışmalar vilanterolun başlıca sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini ve P-gp taşıyıcısı için bir substrat olduğunu göstermiştir. Vilanterol için başlıca metabolik yol O-dealkilasyondur ve bu yolla beta₁- ve beta₂- adrenerjik agonist etkinliği azalmış bir dizi metabolit oluşur. İnsan radyoaktif etiket çalışmasında vilanterolun oral yolla alınmasını takiben plazma metabolik profilleri, yüksek ilk geçiş metabolizması ile uyumludur. Metabolitlere sistemik maruziyet düşük düzeydedir.

Eliminasyon:

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunun inhalasyon yoluyla uygulanmasını takiben flutikazon furoatın görünür plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 24 saat olmuştur. İntravenöz uygulamayı izleyen eliminasyon fazı yarı ömrü ortalama 15,1 saat bulunmuştur. İntravenöz uygulamayı izleyen plazma klerensi 65,4 litre/saat olarak belirlenmiştir. İntravenöz uygulanan dozun yaklaşık %2'si idrarla atılmıştır. Oral uygulamayı takiben, flutikazon furoat insanda başlıca metabolize edilerek elimine edilmiştir ve metabolitleri neredeyse sadece feçesle atılırken geri kazanılan radyoaktif dozun <%1'i idrarla atılmıştır.

Umeklidinyum

10 gün boyunca uygulanan inhale dozlamayı takiben umeklidinyumun plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 19 saat olup etkin maddenin %3'ü ile %4'ü kararlı durumda idrarda değişmeden atılmıştır. İntravenöz uygulamayı takiben plazma klerensi 151 litre/saattir. İntravenöz uygulamayı takiben, uygulanan radyoaktif işaretli dozun yaklaşık %58'i dışkı ile ve yaklaşık verilen dozun %22'si idrarla atılmıştır. İntravenöz dozlamayı takiben ilaca ait maddelerin dışkı ile atılması, safraya salım olduğunu göstermiştir. Oral alımı takiben radyoaktif işaretli dozun %92'si birincil olarak dışkı ile atılır. Oral olarak alınan dozun %1'den daha azı (geri kazanılan radyoaktivitenin %1'i) idrarla atılmıştır ve bu da oral uygulamayı takiben ihmal edilebilir düzeyde emilim olduğunu göstermiştir.

Vilanterol

Vilanterolün plazma eliminasyon yarılanma ömrü, 10 gün inhalasyonu takiben günde ortalama 11 saattir. İntravenöz kullanımı takiben vilanterolün plazmadan temizlenmesi 108 litre/saat idi. Radyoaktif işaretli vilanterolün oral alımını takiben radyoaktif işaretli %70 kısım idrarda, %30 kısım dışkıda atılır. Vilanterolün birincil eliminasyonu metabolize olduktan sonra metabolitlerinin idrar ve dışkı ile atılmasıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon

Yaşın flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün farmakokinetiği üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Doz ayarlaması gerektiren klinik açıdan anlamlı olan etki görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün etkisi böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, flutikazon furoat/vilanterol ve umeklidinyum/vilanterol ile çalışmalar yapılmıştır.

Flutikazon furoat/vilanterol ile yapılan bir klinik farmakoloji çalışması, sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, şiddetli böbrek yetmezliğinin (kreatin klirensi <30 mL/dak) flutikazon furoat veya vilanterole veya başka önemli kortikosteroidde veya beta₂-agonistin sistemik etkilerine anlamlı derecede daha yüksek maruziyete yol açmadığını göstermiştir.

Umeklidinyum/vilanterol uygulanan ve şiddetli böbrek yetmezliği bulunan gönüllülerde yapılan bir çalışma, umeklidinyuma veya vilanterole sistemik maruziyette (C_{maks} ve EAA) artışa yönelik bir kanıt göstermemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan bireyler ve sağlıklı gönüllüler ile *in vitro* protein bağlama çalışmaları gerçekleştirilmiş ve değişen protein bağlanma profili görüldüğüne ilişkin klinik olarak anlamlı herhangi bir kanıt gözlenmemiştir.

Hemodiyalizin etkileri çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün etkisi karaciğer bozukluğu olan bireylerde değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, flutikazon furoat/vilanterol ve umeklidinyum/vilanterol ile çalışmalar yürütülmüştür.

Flutikazon furoat/vilanterolün 7 gün boyunca tekrarlayan dozunu takiben flutikazon furoatın sistemik maruziyetinde, sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, B veya C) olan gönüllülerde bir artış (EAA₍₀₋₂₄₎ ile ölçüldüğü kadarıyla üç kata kadar) görülmüştür. Hafif dereceli karaciğer yetmezliği hastalarında (Child-Pugh A) ağırlıklı ortalama serum kortizol üzerinde klinik açıdan anlamlı hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan gönüllülerde flutikazon furoat (200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol) sistemik maruziyetindeki artış, sağlıklı gönüllerle kıyaslandığında, serum kortizolde %34 düşüşle ilişkili olmuştur. 100/12,5 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol alan ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan gönüllülerde serum kortizolde bir düşüş olmamıştır (serum kortizolde %10 artış). Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için maksimum doz 100/62,5/12,5 mikrogramdır (bkz. Bölüm 4.2).

Flutikazon furoat/vilanterolün 7 gün boyunca tekrarlayan dozunu takiben; hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, B veya C) olan gönüllülerde vilanterole sistemik maruziyette anlamlı bir artış olmamıştır (C_{maks} ve EAA).

Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunun hafif veya orta şiddetli (25 mikrogram vilanterol) veya şiddetli (12,5 mikrogram vilanterol) karaciğer

yetmezliği olan gönüllülerdeki beta-adrenerjik sistemik etkiler (kalp atımı veya serum potasyumu) üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır

Orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda umeklidinyum veya vilanterole sistemik maruziyette bir artışa dair bulgu görülmemiştir (C_{maks} ve EAA). Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllülerle sağlıklı gönüllüler arasında *in vitro* protein bağlama çalışmaları gerçekleştirilmiş ve değişen protein bağlanma profili görüldüğüne dair klinik olarak anlamlı herhangi bir kanıt saptanmamıştır.

Umeklidinyum şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Diğer Özel Popülasyonlar

İrk, cinsiyet ve kilonun flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterol farmakokinetikleri üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analiziyle de değerlendirilmiştir. Flutikazon furoat, umeklidinyum veya vilanterol sistemik maruziyetinde ırk, cinsiyet, ağırlık veya vücut-kütle endeksi açısından doz ayarlaması gerektiren klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

Astım popülasyonu farmakokinetik analizlerinde (flutikazon furoat için 1.265 gönüllü; vilanterol için 1.263 gönüllü; umeklidinyum için 634 gönüllü,) demografik ortak değerşkenlerin (ırk/etnik köken, yaşı, cinsiyet, ağırlık) flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. KOAH popülasyonu için yapılan bir farmakokinetik analizde (n=821) demografik ortak değerşkenlerin (ırk/etnik köken, yaşı, cinsiyet, ağırlık) flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği ayrı çalışmalarıyla değerlendirilmiştir.

FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mikrogram ve 200/62,5/25 mikrogram) ile ilgili popülasyon farmakokinetik verileri sağlayan 92 Asyalı astım hastası gönüllüde (Japon, Doğu Asyalı ve Güneydoğu Asyalı), kararlı durumdaki vilanterol C_{maks} tahminleri Doğu Asyalı olmayan gönüllülere göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir. Ancak, sistemik maruziyetin daha yüksek olmasının kalp hızı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olması beklenmemektedir. Astımlı gönüllülerde ırkın flutikazon furoat veya umeklidinyumun farmakokinetik parametreleri üzerinde etkisi olmamıştır.

Diğer hasta özellikleri açısından, zayıf CYP2D6 metabolize edicilere ilişkin bir çalışma, sistemik umeklidinyum maruziyeti üzerinde CYP2D6 genetik polimorfizminin klinik olarak anlamlı herhangi bir etki oluşturmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda flutikazon furoat, umeklidinyum ya da vilanterol ile görülen farmakolojik ve toksikolojik etkiler tipik olarak glukokortikoidler, muskarinik reseptör antagonistleri veya beta₂-adrenerjik reseptör agonistleri ile ilişkilendirilen etkiler olmuştur. Köpeklere yapılan vilanterol, umeklidinyum ve flutikazon furoat kombinasyon uygulaması herhangi bir anlamlı yeni toksisiteye yol açmamıştır veya tek başına flutikazon furoat, umeklidinyum veya vilanterol ile ilişkili beklenen bulguların major bir alevlenmesine yol açmamıştır.

Karsinojenite/Mutajenez

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat standart çalışma dizisinde genotoksik değilken, EAA'ya göre insanlarda günlük 200 mikrogram flutikazon furoat dozuna göre sıçanlarda ya da farelerde sırasıyla 0,6 ve 1,3 kat maruziyetlerde gerçekleştirilen yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında da karsinojenik olmamıştır.

Umeklidinyum

Umeklidinyum standart çalışma dizisinde genotoksik olmamıştır ve EAA'ya göre günlük 62,5 mikrogram umeklidinyum dozda insan klinik maruziyetinin sırasıyla ≥ 20 veya ≥ 17 katı maruziyette fare ve sıçanların yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında karsinojenik olmamıştır.

Vilanterol

Vilanterol (alfa fenilsinamat gibi) ve trifenilasetik asit genotoksik değildir ve bu durum, vilanterolün (trifenatol olarak) insanlar için genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer beta₂ agonistlerine yönelik bulgularla tutarlı olarak, yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında vilanterol trifenatol dışı sıçan ve fare üreme yolunda ve sıçan hipofiz bezinde proliferatif etkilere yol açmıştır. Sıçanlarda veya farelerde tümör insidansında sırasıyla 0,9 veya 22 kat maruz kalınması, insanların vilanterole klinik maruziyetinde EAA günlük 25 mikrogram doz temel olarak alındığında, tümör insidansında artışa yol açmaz.

Üreme toksisitesi

Flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün sıçanlarda erkek veya kadın üreme sistemlerine herhangi bir advers etkisi yoktur.

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat, sıçanlarda ya da tavşanlarda teratojenik değildir, fakat sıçanlarda gelişimi geciktirmiş ve maternal olarak toksik dozlarda tavşanlarda aborsiyona neden olmuştur. EAA'ya göre, 200 mikrogram günlük dozunda insan klinik maruziyetinin 3 katı maruziyet düzeylerinde sıçanlarda gelişim üzerinde herhangi bir etki oluşmamıştır. Flutikazon furoat sıçanlarda pre- veya post-natal gelişim üzerinde herhangi bir istenmeyen etki oluşturmamıştır.

Umeklidinyum

Umeklidinyum sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik etkili değildir. 180 mikrogram/kg/gün (EAA'ya göre günlük 62,5 mikrogram umeklidinyum dozunda insan klinik maruziyetinin yaklaşık 61 katı) doz verilen annelerde yapılan bir pre- ve post natal çalışmada, sıçanlara yapılan subkütan umeklidinyum uygulaması, annede daha düşük vücut ağırlığı artışı ve besin tüketimi ile sonuçlanmıştır ve yavrunun vücut ağırlığını süten kesilmeden önce düşük miktarda azaltmıştır.

Vilanterol

Vilanterol, sıçanlarda teratojenik değildir. Tavşanlarda gerçekleştirilen inhalasyon çalışmalarında, vilanterol, diğer beta₂-adrenerjik agonistleri ile birlikte görülenlere benzer etkilere yol açmıştır (yarık damak, açık göz kapağı, sternebral füzyon ve ekstremitte fleksürleri/malrotasyon). Subkütan olarak uygulandığında, EAA'ya göre 25 mikrogram günlük dozda, insanlardaki klinik maruziyetin 62 katı maruziyet düzeylerinde herhangi bir etki oluşmamıştır. Vilanterol sıçanlarda pre- ve post-natal gelişim üzerinde herhangi bir istenmeyen etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Tepsi açıldıktan sonraki raf ömrü: 6 hafta.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

İnhaler buzdolabında saklanacak ise kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelmesi için 1 saat beklenmelidir.

İnhaleleri nemden korumak için kapalı tepsi içinde muhafaza edilmelidir ve ancak ilk kez kullanılmaya başlanılacağı zaman tepsi açılıp inhaler çıkarılmalıdır.

Etiket ve kutu üzerinde ayrılan bölüme inhalerin atılması gereken tarih yazılmalıdır. Tarih, inhaler tepside çıkarıldığı anda yazılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TRELEGY ELLIPTA inhaler, nem çekici paket içeren bir folyo laminat tepsi içerisinde ambalajlanmış olan, açık gri renkli bir gövde, bej renkli bir inhaler kapağı ve bir doz sayacından oluşmaktadır. Tepsi, sıyırılarak açılan bir folyo kapak ile kapatılmıştır.

İnhalasyon cihazı polipropilen, yüksek yoğunluklu polietilen, polioksimetilen, polibütillen tereftalat, akrilonitril bütadien stiren, polikarbonat ve paslanmaz çelikten oluşan çok bileşenli bir cihazdır.

İnhalasyon cihazı toplamda 14 veya 30 doz uygulayan iki alüminyum folyo laminat blister şerit içerir (14 veya 30 günlük tedarik). Bir şeritteki her bir blister flutikazon furoat içerir, diğer şeritteki her bir blister umeklidinyum (bromür olarak) ve vilanterol (trifenat olarak) içerir.

14 ve 30 dozluk inhaler ambalaj boyutları

90 (3 ambalaj x 30) dozluk çoklu ambalaj

Tüm ambalaj boyutları pazara sunulmamış olabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnhalasyon sonrası hastalar ağızlarını su ile çalkalamalı ve suyu yutmamalıdır.

Ellipta inhalasyon cihazı önceden dağıtılmış dozları içerir ve kullanıma hazırdır.

İnhalasyon cihazı nemi azaltmak üzere kurutucu kese içeren bir tepside ambalajlanır. Kurutucu kese atılmalı ve açılmamalı, yenilmemeli veya solunmamalıdır. Hastaya dozu inhale etmeye hazır olana kadar tepsiyi açmaması tavsiye edilmelidir.

İnhalasyon cihazı kapalı tepside ilk kez çıkarıldığında 'kapalı' pozisyonda olacaktır. "Atılma" tarihi inhalasyon cihazı etiketinde ve kartonda bırakılmış boşluğa yazılmalıdır. Tarih inhalasyon cihazı tepside çıkarılır çıkarılmaz yazılmalıdır. "Atılma" tarihi tepsinin açılma tarihinden sonra 6 haftadır. Bu tarihten sonra, inhalasyon cihazı daha fazla kullanılmamalıdır. Tepsi ilk açılma sonrasında atılabilir.

İnhalasyon cihazı kapağı açılırsa ve tıbbi ürün inhale edilmeden kapatılırsa, doz zayi olacaktır. Zayi olan doz inhalasyon cihazı içinde güvenli bir şekilde saklanacaktır, ancak artık inhale edilemez.

Kazayla ekstra ilaç ya da bir inhalasyonda çift doz almak mümkün değildir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic.A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1. Levent/İstanbul
Telefon: 0212 – 339 44 00
Faks: 0212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ