

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 100/62.5/25 mcg kullanıma hazır inhalasyon tozu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

TRELEGY ELLIPTA her bir dozunda,
100 mikrogram flutikazon furoat
62.5 mikrogram umeklidinyuma eşdeğer 74.2 mikrogram umeklidinyum bromür
25 mikrogram vilanterol trifenatat içerir.

Ağızlıktan çıkan doz,
92 mikrogram flutikazon furoat
55 mikrogram umeklidinyuma eşdeğer 65 mikrogram umeklidinyum bromür
22 mikrogram vilanterol trifenatat içerir.

Yardımcı madde:

Her bir doz yaklaşık olarak 25 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir (inek sütünden elde edilir). Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRELEGY ELLIPTA orta ve ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), inhale kortikosteroid ile birlikte uzun etkili β 2-agonist kombinasyonu veya uzun etkili β 2-agonist ile birlikte uzun etkili muskarinik antagonist kombinasyonu kullanılmasına rağmen yeterli tedavi sağlanamayan hastaların idame tedavisinde semptom kontrolü ve alevlenmelerin engellenmesi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Önerilen ve maksimum doz günün aynı saatinde inhalasyon yoluyla bir kez alınan TRELEGY ELLIPTA için 100/62.5/25 mikrogramdır.

Uygulama şekli

TRELEGY ELLIPTA sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

Eğer bir doz atlanırsa, bir sonraki doz ertesi gün aynı saatte uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için dozun ayarlanması gerekli değildir. TRELEGY ELLIPTA orta şiddetli-şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TRELEGY ELLIPTA'nın pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) KOAH endikasyonu ile ilgili kullanımı yoktur.

Geriatrik 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 hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım

TRELEGY ELLIPTA astımlı hastalarda kullanımına ait çalışma bulunmadığından bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Akut kullanım için değildir.

TRELEGY ELLIPTA'nın akut bronkospazm epizotlarının tedavisi ya da akut KOAH alevlenmesinin tedavisi (yani, kurtarma tedavisi olarak) için kullanımını destekleyen klinik veriler yoktur.

Hastalığın kötüleşmesi

Semptomları rahatlatmak için artan kısa etkili bronkodilatör kullanımı, kontrolün bozulduğunu göstermektedir. TRELEGY ELLIPTA ile tedavi sırasında KOAH'ın kötüleşmesi durumunda, hastanın ve KOAH tedavi rejiminin yeniden değerlendirmesi yapılmalıdır.

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

Paradoksal bronkospazm

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

Kardiyovasküler etkiler

Umeklidinyum ve vilanterol gibi muskarinik reseptör antagonistleri ve semptomimetiklerin uygulanmasından sonra kardiyak aritmiler (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 şiddetli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan ve TRELEGY ELLIPTA almakta olan hastalar sistemik kortikosteroidler ile ilişkili advers reaksiyonlar için izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Sistemik kortikosteroid etkiler

Uzun süreler için reçete edilmiş yüksek dozlar başta olmak üzere, tüm inhale kortikosteroidler ile sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin, oral kortikosteroidlere 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 konvülziyon bozukluğu veya tirotoksikozu olan hastalarda, beta₂-adrenerjik agonistlere gereğinden fazla yanıtı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

TRELEGY ELLIPTA pulmoner tüberkülozlu veya kronik veya tedavi edilmemiş enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli verilmelidir.

Antikolinerjik 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.

KOAH hastalarında pnömoni

Hastaneye yatış gerektiren pnömoni de dahil olmak üzere inhale kortikosteroid alan KOAH hastalarında pnömoni insidansında bir artış gözlenmiştir. Steroid dozundaki artış ile pnömoni riskinde artış olduğuna dair bazı kanıtlar vardır, fakat bu durum tüm çalışmalarda kesin olarak gösterilmemiştir.

Inhale kortikosteroid ürünleri arasında pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılıklar ile ilgili kesin klinik kanıtlar yoktur.

Pnömoninin klinik özellikleri KOAH alevlenme semptomları ile benzer olduğundan, hekimler KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimi konusunda dikkatli olmalıdır.

KOAH hastalarında pnömoni risk faktörleri arasında sigara içmek, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve ağır KOAH sayılabilir.

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/umeclidinyum/vilanterol dozlarında plazma glukozu üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir. Fakat flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterol kullanımının diyabetik hastalarda kan glukoz seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir. Bu nedenle diabetes mellitus hikayesi olan hastalara flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterol reçete ederken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik hastalarda TRELEGY ELLIPTA tedavisi başlanmasında plazma glukozu daha yakından izlenmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ve glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnhale dozlamanın ardından elde edilen düşük plazma konsantrasyonlarından dolayı klinik dozlarda flutikazon furoat/umeclidinyum/vilanterole bağlı klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin olası olmadığı düşünülmektedir.

Beta blokerlerle etkileşim

Beta₂-adrenerjik blokerler vilanterol gibi beta₂-adrenerjik agonistlerin etkilerini zayıflatabilir veya antagonize edebilirler. Eğer beta blokerler gerekliyse, kardiyoselektif beta blokerler tercih edilmelidir, fakat hem selektif hem de non-selektif beta blokerlerin eş zamanlı kullanımlarında 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, kobisistat içeren ürünler) ile birlikte uygulandığında, hem flutikazon furoat hem de vilanterole artmış sistemik maruziyet potansiyeli sonucu artmış advers reaksiyonlar potansiyeli bulunduğundan dikkat gösterilmesi tavsiye edilir. Uygulamanın faydası sistemik kortikosteroid advers reaksiyonları açısından artmış riske ağır basmadığı sürece birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır; birlikte uygulama durumunda hastalar sistemik kortikosteroid advers reaksiyonları açısından izlenmelidir. Sağlıklı gönüllülerde flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonu (184/22 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 ağırlıklandırılmış ortalama serum kortizolde %27 azalma ile ilişkilendirilmiştir. Birlikte uygulama ortalama vilanterol EAA₍₀₋₁₎ 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 edenler) sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Terapötik dozun 8 katından yüksek dozda, umeklidinyum EAA veya Cmaks üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. 16 kat yüksek dozda, umeklidinyum EAA'da 1.3 kat artış gözlenmiştir ve umeklidinyum Cmaks'ı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol ile CYP2D6 inhibitörlerinin birlikte verilmesinde veya CYP2D6 genetik eksikliği bulunan hastalara (zayıf metabolize edenler) uygulandığında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

P-glikoprotein inhibitörleri ile etkileşim

Flutikazon furoat, umeklidinyum, ve vilanterol, P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcısı substratıdır. 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 Cmaks üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Umeklidinyum 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 reaksiyonları ortaya çıkartabileceği için önerilmez (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9).

Hipokalemi

Eş zamanlı metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum koruyucu diüretik kullanımı beta₂- adrenerjik agonistlerin olası hipokalemi 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

TRELEGY ELLIPTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, beta₂-agonistleri ve kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra 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/umeklidinyum/vilanterol veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Fakat diğer kortikosteroidler, muskarinik antagonistler ve beta₂-adrenerjik agonistler insan sütünde tespit edilmiştir. Yeni doğanlarda/infantlarda bu risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya TRELEGY ELLIPTA tedavisinin kesilmesinden hangisinin yapılması gerektiği konusunda bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları flutikazon furoat, umeklidinyum 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/vilanterol araç ve makine kullanma becerileri üzerinde yok denebilecek kadar az bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

TRELEGY ELLIPTA ile en sık bildirilen istenmeyen etkiler nazofarenjit (%7), üst solunum yolu enfeksiyonu (%2) ve baş ağrısı (%5) olmuştur.

İstenmeyen etkilerin özeti

TRELEGY ELLIPTA'nın güvenlik profili üç adet faz III klinik çalışmaya dayanmaktadır.

İlk çalışmanın güvenlik verileri, 24 haftaya kadar günde 1 kez flutikazon furoat/umeklidinyum/ vilanterol 100/62.5/25 mikrogram alan 911 KOAH hastası (bunlardan 210'u, 52 haftaya kadar günde 1 kez flutikazon furoat/ umeklidinyum/ vilanterol 100/62.5/25 mikrogram kullanmıştır) ile yapılan aktif komperatörle karşılaştırılmasından elde edilmiştir (çalışma CTT116853, FULFIL).

İkinci çalışmanın güvenlik verileri, 24 haftaya kadar günde 1 kez flutikazon furoat/umeklidinyum/ vilanterol 100/62.5/25 mikrogram alan 527 KOAH hastası ve flutikazon furoat/ vilanterol 100/25 mikrogram + umeklidinyum 55 mikrogram alan 528 KOAH hastasından elde edilmiştir.

Üçüncü çalışmanın güvenlik verileri, 52 haftaya kadar günde 1 kez flutikazon furoat/umeklidinyum/ vilanterol 100/62.5/25 mikrogram alan 4.151 KOAH hastası ile yapılan iki aktif komperatörle karşılaştırılmasından elde edilmiştir (çalışma CTT116855, IMPACT).

Çalışmalar arasında advers reaksiyon sıklığında farklılık olduğu durumlarda, daha yüksek sıklık belirtilmiştir.

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve sıklığa 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

Yaygın: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, farenjit, rinit, sinüzit, influenza, nazofarenjit, ağız ve boğazda kandidiyaz, üriner sistem enfeksiyonu
Yaygın olmayan: Viral solunum sistemi enfeksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Supraventriküler taşiaritmi, taşikardi, atriyal fibrilasyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, orofarenjiyal ağrı
Yaygın olmayan: 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

İleri evre KOAH hastası olan toplam 1810 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 olayları 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 koluyla 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 (1.000 hasta yılında 3,5), flutikazon furoat/ vilanterol kullanan 4.134 hastanın 5'inde (1.000 hasta yılında 1,7) ve umeklidinyum/vilanterol kullanan 2.070 hastanın 5'inde (1.000 hasta yılında 2,9) ölümle sonuçlanan pnömoni gerçekleşmiştir.

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 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).

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 ciddi 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 adrenergikler

ATC kodu: R03AL08

Etki mekanizması

İnhale sentetik kortikosteroid, uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti ve uzun etkili beta₂-adrenergik agonist (ICS/LAMA/LABA) kombinasyonudur. Oral inhalasyonu takiben umeklidinyum ve vilanterol farklı mekanizmalar ile havayollarında bronkodilatasyon oluşturur ve flutikazon furoat ise enflamasyonu azaltır.

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat, potent anti-enflamatuvar etkiye sahip bir kortikosteroiddir. Flutikazon furoat'ın KOAH semptomları üzerindeki etkisine dair kesin mekanizması bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin, çoklu hücre tipleri (örn. eozinofiller, makrofajlar, lenfositler) ve mediyatörler (örn. enflamasyonda görülen 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-adrenoseptör agonisti ilaçların farmakolojik etkileri, en azından kısmen de olsa adenosin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adonezin monofosfata (siklik AMP) dönüşmesinde katalizör görevi gören enzim olan intrasellüler adenilat siklaza stimülasyonu ile ilişkilendirilebilir. Artan siklik AMP düzeyleri bronşiyal düz kasın gevşemesine ve özellikle mast hücreler olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık mediatörlerinin salıverilmesinin inhibe edilmesine neden olmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

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

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

Klinik etkililik

Klinik olarak KOAH tanısı konmuş hastaların tedavisinde günde 1 kez kullanılan TRELEGY ELLIPTA'nın (100/62,5/25 mikrogram) etkililiği iki aktif kontrollü çalışma ile bir benzer etkililik çalışmasında değerlendirilmiştir. Her üç çalışma da hastaların ≥ 10 CAT skoru ile semptomatik olmaları ve çalışmaya girmeden önceki en az üç ayda KOAH idame tedavisi görüyor olmaları gerektiren çok merkezli, randomize, çift-kör çalışmalardır.

FULFIL (CTT116853), TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 mikrogram) ile günde 2 kez alınan 400/12 mikrogram budenosid/formoterolün (BUD/FOR) karşılaştırıldığı, belirli hasta alt grubunda (n=430) 52 haftaya kadar uzatılan 24 haftalık bir çalışmadır (N=1.810). Taramada, ortalama bronkodilatör sonrası FEV₁ öngörülenin %45'i olup, hastaların %65'i geçmiş yılda bir veya daha fazla orta şiddette/şiddetli alevlenme öyküsü bildirmiştir.

IMPACT (CTT116855), TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 mikrogram) ile 100/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI) ve 62,5/25 mikrogram umeklidinyum/vilanterolün (UMEC/VI) karşılaştırıldığı, 52 haftalık bir çalışmadır (N=10.355). Taramada, ortalama bronkodilatör sonrası FEV₁ öngörülenin %46'sı olup, hastaların %99'u geçmiş yılda bir veya daha fazla orta şiddette/şiddetli alevlenme öyküsü bildirmiştir.

FULFIL ve IMPACT çalışmalarında, çalışmaya girişte bildirilen en yaygın KOAH ilacı kombinasyonları ICS + LABA + LAMA (FULFIL %28, IMPACT %34), ICS + LABA (FULFIL %29, IMPACT %26), LAMA + LABA (FULFIL %10, IMPACT %8) ve LAMA'dır.

(FULFIL %9, IMPACT %7). Bu hastalar aynı zamanda diğer KOAH ilaçlarını alıyor olabilir (örn. mukolitikler veya lökotrien reseptör antagonistleri).

Çalışma 200812, önceki 12 ayda orta veya şiddetli alevlenme öyküsü olan hastalarda TRELEGY ELLIPTA (100/62.5/25 mikrogram) kullanımı ile günde bir kez multi-inhaleler tedavisi olarak birlikte kullanılan FF/VI (100/25 mikrogram) + UMEC (62.5 mikrogram)'ın karşılaştırıldığı, 24 haftalık bir çalışmadır (N=1.055).

Akciğer fonksiyonu

FULFIL çalışmasında TRELEGY ELLIPTA'nın bronkodilatör etkileri tedavinin ilk gününden itibaren belirginleşmiş ve 24 haftalık tedavi döneminde (FEV₁'de başlangıca göre değişiklikler 1. günde 90-222 mL ve 24. haftada 160-339 mL'dir). korunmuştur. TRELEGY ELLIPTA, akciğer fonksiyonunda (başlangıç çukur FEV₁ değerinin 24. haftadaki değişimine göre tanımlanmıştır) istatistik olarak anlamlı (p<0,001) düzelme göstermiştir (bkz. Tablo 1) ve 52. haftaya kadar devam eden hasta alt grubunda bu düzelme sürekli olmuştur.

Tablo 1. FULFIL'de akciğer fonksiyonu sonlanım noktası

	TRELEGY ELLIPTA (N=911)	BUD/FOR (N=899)	Tedavi farkı (%95 GA) BUD/FOR ile karşılaştırma
24. Haftada çukur FEV ₁ (L), başlangıca göre LS ortalama değişikliği (SE) ^a	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

FEV₁ = 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim; L = litre; LS = en küçük kareler; SE = standart hata; N = tedavi amaçlı popülasyon sayısı; GA = güven aralığı

^a BUD/FOR'a karşı FF/UMEC/VI için istatistiksel olarak anlamlı tedavi farkı diğer noktalarda da (2., 4. ve 12. hafta) gözlemlenmiştir

IMPACT çalışmasında, FF/VI ve UMEC/VI ile 52 haftalık süre boyunca karşılaştırıldığında TRELEGY ELLIPTA akciğer fonksiyonunda istatistik olarak anlamlı (p<0,001) düzelme sağlamıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2. IMPACT çalışmasında akciğer fonksiyonu sonlanım noktası

	TRELEGY ELLIPTA (N=4.151)	FF/VI (N=4.134)	UMEC/VI (N=2.070)	Tedavi farkı %95 GA	
				TRELEGY ile FF/VI karşılaştırması	TRELEGY ile UMEC/VI karşılaştırması
52. haftada çukur FEV ₁ (L), başlangıca göre LS ortalama değişikliği (SE) ^a	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

FEV₁ = 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim; L = litre; LS = en küçük kareler; SE = standart hata; N = tedavi amaçlı popülasyon sayısı; GA = güven aralığı

^a FF/VI'e karşı FF/UMEC/VI ve UMEC/VI'e karşı FF/UMEC/VI için istatistiksel olarak anlamlı tedavi farkı diğer noktalarda da (4., 16., 28. ve 40. hafta) gözlemlenmiştir

Çalışma 200812'de, 24. haftada çukur FEV₁'in başlangıca göre düzelmesi açısından iki inhaleler ile birlikte kullanılan FF/VI+UMEC ile karşılaştırıldığında TRELEGY ELLIPTA benzer etkililikte olmuştur. Önceden belirlenmiş olan benzer etkililik sınırı 50 mL'dir.

Alevlenmeler

IMPACT çalışmasında, 52 hafta süresince TRELEGY ELLIPTA yıllık orta/şiddetli alevlenmelerde istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) azalma sağlamıştır (FF/VI ile karşılaştırıldığında %15 (%95 GA: 10, 20) azalma (oran: hasta yılında 0,91'e karşılık 1,07 olay); UMEC/VI ile karşılaştırıldığında %25 (%95 GA: 19, 30) azalma (oran: hasta yılında 0,91'e karşılık 1,21 olay)). FULFIL çalışmasında, 24 haftalık verilere göre, TRELEGY ELLIPTA orta/şiddetli alevlenmelerde istatistik olarak anlamlı ($p=0,002$) azalma sağlamıştır (BUD/FOR ile karşılaştırıldığında %35 (%95 GA: 14, 51) azalma).

IMPACT çalışmasında, TRELEGY ELLIPTA ilk orta/şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmış ve ilk alevlenmeye kadar geçen zamana göre ölçülen orta/şiddetli alevlenme riskinde anlamlı bir azalma ($p<0,001$) sağlamıştır (FF/VI ile karşılaştırıldığında %14,8 (%95 GA: 9,3, 19,9) azalma; UMEC/VI ile karşılaştırıldığında %16,0 (%95 GA: 9,4, 22,1) azalma). FULFIL çalışmasında, 24 hafta süresince TRELEGY ELLIPTA orta/şiddetli alevlenme riskinde istatistik olarak anlamlı azalma sağlamıştır (BUD/FOR ile karşılaştırıldığında %33; %95 GA 12, 48; $p=0,004$).

IMPACT çalışmasında, FF/VI ile karşılaştırıldığında TRELEGY ELLIPTA yıllık şiddetli alevlenmelerin (örn. hastaneye yatış gerektiren veya ölümlü sonuçlanan) oranını %13 azaltmıştır (%95 GA: -1, 24; $p=0,064$). UMEC/VI ile karşılaştırıldığında TRELEGY ELLIPTA yıllık şiddetli alevlenmelerin oranını istatistik olarak anlamlı (%34) azaltmıştır (%95 GA: 22, 44; $p<0,001$).

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

TRELEGY ELLIPTA, St. George Solunum Anketi (SQRQ) toplam skoru'na göre ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi'nde istatistik olarak anlamlı gelişme sağlamıştır: FULFIL çalışmasında (24. hafta) BUD/FOR ile karşılaştırıldığında -2,2 ünite, %95 GA: -3,5, -1,0; IMPACT çalışmasında (52. hafta) FF/VI ile karşılaştırıldığında -1,8 ünite, %95 GA: -2,4, -1,1 ve UMEC/VI ile karşılaştırıldığında -1,8 ünite, %95 GA: -2,6, -1,0.

TRELEGY ELLIPTA alan hastaların daha yüksek bir yüzdesinde SGRQ toplam skorunda istatistik olarak anlamlı gelişme görülmüştür: FULFIL çalışmasında 24. haftada BUD/FOR ile karşılaştırıldığında sırasıyla %50 ve %41, yanıt alma ve yanıt alamama olasılık oranı (OR) (1,41; %95 GA: 1,16, 1,70); IMPACT çalışmasında 52. haftada FF/VI ve UMEC/VI ile karşılaştırıldığında sırasıyla %42, %34 ve %34, FF/VI'e karşı OR 1,41, GA: 1,29, 1,155 ve UMEC/VI'e karşı OR 1,41, %95 GA: 1,26, 1,57; tüm tedavi karşılaştırmaları istatistik olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

FULFIL çalışmasında 24. haftada, KOAH Değerlendirme Testi (CAT) cevabı alınan hastaların (başlangıç değerinin 2 ünite veya daha fazla altında olarak tanımlanmıştır) oranı, TRELEGY ELLIPTA ile tedavi edilen hastalarda BUD/FOR'a göre istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur (%53'e karşılık %45; OR 1,44; %95 GA: 1,19, 1,75). IMPACT çalışmasında 52. haftada, CAT cevabı alınan hastaların oranı, TRELEGY ELLIPTA ile tedavi edilen hastalarda (%42) FF/VI'e (%37; OR 1,24; %95 GA: 1,14, 1,36) ve UMEC/VI'e (%36; OR 1,28; %95 GA: 1,15, 1,43) göre istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur.

Semptom Kontrolü

Nefes darlığı, FULFIL çalışmasında 24. haftada ve IMPACT çalışmasında 52. haftada (hasta alt grubu, $n=5.058$) Geçici Dispne Endeksi (TDI) odak skoru ile ölçülmüştür. FULFIL

çalışmasında TDI'ye göre (en az 1 ünite olarak tanımlanmıştır) cevap alınan hastaların oranı, TRELEGY ELLIPTA ile tedavi edilen hastalarda BUD/FOR'a göre istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur (%61'e karşılık %51; OR 1,61; %95 GA: 1,33, 1,95). IMPACT çalışmasında da cevap alınan hastaların oranı, TRELEGY ELLIPTA için istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur: FF/VI ile karşılaştırıldığında %29 (OR 1,36; %95 GA: 1,19, 1,55) ve UMEC/VI ile karşılaştırıldığında %30 (OR 1,33; %95 GA: 1,13, 1,57).

FULFIL çalışmasında, KOAH'ın Respiratuvar Belirtilerini Değerlendirmede kullanılan solunum belirtileri (E-RS: KOAH) ile değerlendirildiğinde, TRELEGY ELLIPTA günlük KOAH semptomlarında BUD/FOR ile karşılaştırıldığında iyileşme sağlamıştır (başlangıç değerinden 2 ünite veya daha yüksek azalma). 21-24. hafta süresince cevap alınanların oranı TRELEGY ELLIPTA'da BUD/FOR ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %47 ve %37; OR 1,59; %95 GA: 1,30, 1,94).

Kurtarıcı İlaç Kullanımı

FULFIL çalışmasında, TRELEGY ELLIPTA BUD/FOR ile karşılaştırıldığında, 1 ila 24. haftalar arasında kurtarıcı inhaler kullanımını istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) derecede azaltmıştır (tedavi farkı: günde -0,2 olay; %95 GA: -0,3, -0,1).

IMPACT çalışmasında, TRELEGY ELLIPTA FF/VI ve UMEC/VI ile karşılaştırıldığında, her 4 haftalık zaman periyodunda kurtarıcı inhaler kullanımını istatistik olarak anlamlı ($p<0,001$) derecede azaltmıştır. 49-52. haftalarda, tedavi farkı FF/VI ile karşılaştırıldığında -0,28 (%95 GA: -0,37, -0,19), UMEC/VI ile karşılaştırıldığında -0,30 (%95 GA: -0,41, -0,19) olmuştur.

Gece uyanmaları

IMPACT çalışmasında, TRELEGY ELLIPTA, 49 ile 52. haftalarda KOAH nedenli gece uyanmalarını istatistik olarak anlamlı azaltmıştır: FF/VI ile karşılaştırıldığında -0,05 (%95 GA: -0,08, -0,01; $p=0,005$), UMEC/VI ile karşılaştırıldığında -0,10 (%95 GA: -0,14, -0,05; $p<0,001$). UMEC/VI için diğer tüm zaman noktalarında ($p<0,001$) ve FF/VI için ikisi hariç tüm zaman noktalarında ($p\leq 0,021$) istatistik olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı KOAH'da TRELEGY ELLIPTA ile yapılan çalışmalardaki bulguların, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

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 flutikazon furoat/ vilanterol kombinasyonu ya da umeklidinyum/ vilanterol kombinasyonu veya monoterapi umeklidinyum olarak uygulandığında gözlemlendiği gibi olmuştur.

FF/UMEC/VI için popülasyon FK analizleri 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. FF/VI ile FF/UMEC/VI karşılaştırıldığında kovaryans analizi FF görünen klerensinin daha yüksek (%42) olduğunu göstermiştir; ancak bu klinik açıdan ilgili bulunmamıştır.

Emilim:

Flutikazon furoat

Sağlıklı gönüllülere inhalasyon yoluyla flutikazon furoat/umeklidinyum/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 flutikazon furoat /vilanterol dozlarını takiben 6 gün içinde birikim 1.6 katına kadar çıkarken kararlı duruma ulaşılmıştır.

Umeklidinyum

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün sağlıklı gönüllülere inhale edilerek uygulanmasını takiben, C_{maks} 5 dakikada oluşmuştur. İn hale umeklidinyumun mutlak biyoyararlanımı, oral emilimden gelen önemsiz düzeyde katkı ile dozun ortalama %13'üdür. İn hale umeklidinyumun yinelenen dozlamasını takiben, kararlı durum, 1.5-2 katı birikim ile 7-10 gün arasında elde edilmiştir.

Vilanterol

Sağlıklı gönüllülere inhalasyon yoluyla flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol uygulanmasını takiben, vilanterol C_{maks} 7. dakikada oluşmuştur. İn hale vilanterolün biyoyararlılığı %27 olup oral absorpsiyon ihmal edilebilir seviyede olmuştur. Tekrarlayan umeklidinyum/vilanterol dozlarını takiben 6 gün içinde birikim 1.5 katına kadar çıkarken kararlı duruma ulaşılmıştır.

Dağılım:

Flutikazon furoat

Flutikazon furoatın dozunun sağlıklı gönüllülere intravenöz verilmesini takiben, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 661 litre olmuştur. Flutikazon furoatın eritrositlerle ilişkisi düşüktür. *İn vitro* plazma proteinine bağlanma oranı insan plazmasında yüksek olup ortalama >%99.6 olmuştur.

Umeklidinyum

Sağlıklı gönüllülere intravenöz uygulamayı takiben, ortalama dağılım hacmi 86 litredir. İnsan plazmasındaki *in vitro* plazma proteinine bağlanma oranı ortalama %89'dur.

Vilanterol

Vilanterolün sağlıklı gönüllülere intravenöz uygulanmasını takiben, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 165 litre olmuştur. Vilanterolün eritrositlerle ilişkisi düşüktür. *İn vitro* plazma proteinine bağlanma oranı insan plazmasında ortalama %94 olmuştur.

Biyotransformasyon:

Flutikazon furoat

İn 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. Metabolitlerin sistemik olarak maruz kalınan seviyesi düşüktür.

Umeklidinyum

İn vitro çalışmalar, umeklidinyumun daha çok sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) tarafından metabolize edildiğini ve P-glikoprotein (P-gp) transporteri için bir substrat olduğunu göstermiştir. Umeklidinyum için primer metabolik yollar, oksidatif (hidroksilasyon, O-dealkilasyon) ve bunu takiben konjugasyonu (glukuronidasyon vb.) olup, düşük farmakolojik aktivite içeren ya da farmakolojik aktivitesi olmayan bir dizi metabolitle sonuçlanmıştır. Sistemik metabolit maruziyeti düşüktür.

Vilanterol

İn vitro çalışmalar vilanterolün başlıca sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini ve P-gp taşıyıcı için bir substrat olduğunu göstermiştir. Vilanterol için başlıca metabolik yol O-dealkilasyondur ve bu yolla beta₁- ve beta₂- adrenerejik agonist etkinliği azalmış bir dizi metabolit oluşur. İnsan radyoaktif etiket çalışmasında vilanterolün oral yolla alınmasını takiben plazma metabolik profilleri, yüksek ilk geçiş metabolizması ile uyumludur. Metabolitlerin sistemik olarak maruz kalınan seviyesi düşüktür.

Eliminasyon:

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunun inhalasyon yoluyla uygulanmasını takiben flutikazon furoatın aşırı plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 24 saat olmuştur. İntravenöz uygulanmasını takiben eliminasyon fazı yarı ömrü 15.1 saat bulunmuştur. İntravenöz uygulanmasını takiben plazma klerensi 65.4 litre/saat olarak belirlenmiştir. İntravenöz uygulanan dozun %2'si idrarla atılmıştır. Oral alımını takiben, flutikazon furoat insanda başlıca metabolize edilerek elimine edilmiştir ve metabolitleri neredeyse yalnızca feçesle atılırken geri kazanılan radyoaktif dozun <%1'i idrarla atılmıştır.

Umeklidinyum

10 gün boyunca uygulanan inhale uygulamayı takiben umeklidinyum 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 atılır. İntravenöz dozlamı takiben ilaçla ilgili maddelerin dışkı ile atılması, safraya salımı göstermiştir. Oral alımı takiben radyoaktif işaretli dozun %92'si primer 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 önemsiz düzeyde emilim olduğunu göstermiştir.

Vilanterol

Vilanterolün plazma 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 radyo aktif 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. Dozda düzenleme gerektiren klinik açıdan ilgili etkiler gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün etkisi böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Fakat flutikazon furoat/vilanterol ve umeklidinyum/vilanterol çalışmaları yapılmıştır ve flutikazon furoat, umeklidinyum veya vilanterol sistemik maruziyetlerinde herhangi bir artış olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında *in vitro* protein bağlama çalışmaları gerçekleştirilmiş ve değişen protein bağlanma profili görüldüğüne dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır.

Hemodiyalizin etkileri çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün etkisi hepatik bozukluğu olan gönüllülerde değerlendirilmemiştir. Öte yandan, flutikazon furoat/vilanterol ve umeklidinyum/vilanterol ile çalışmalar yürütülmüştür.

TRELEGY ELIPTA'nın flutikazon furoat/vilanterol bileşeni tüm şiddetlerden hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmiştir (Child-Pugh A, B veya C). Flutikazon furoat için, orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalar üç kata kadar daha yüksek sistemik maruziyet göstermiştir (FF 184 mikrogram); bu nedenle şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalar dozun yarısını almıştır (FF 92 mikrogram). Bu dozda, sistemik maruziyet üzerinde etkiler gözlenmemiştir. Bu nedenle orta şiddette ila şiddetli hepatik bozuklukta dikkat gösterilmesi tavsiye edilmekle birlikte, hepatik fonksiyon temelinde hiçbir spesifik doz düzenlemesi önerilmemektedir. Vilanterole sistemik maruziyette anlamlı bir artış görülmemiştir.

Orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalar umeklidinyum veya vilanterole sistemik maruziyette bir artış kanıtı göstermemiştir (C_{maks} ve EAA). 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.

Tek bir inhaler ile FF/UMEK/VI alan 113 KOAH'lı, Doğu Asyalı (Japon ve Güney Doğu Asyalı) hastada (hastaların %27'si), flutikazon furoat EAA₍₀₋₂₄₎, beyaz ırka kıyasla ortalama %30 oranında daha yüksek olmuştur. Ancak, bu popülasyondaki daha yüksek sistemik maruziyet, serum ve idrarda FF-kaynaklı kortizol azalması sınırının altındadır ve klinik olarak anlamlı değerlendirilmemektedir. KOAH hastalarında umeklidinyum veya vilanterolün farmakokinetik parametre hesaplamasındaki ırkın etkisi yoktur.

Flutikazon furoat, umeklidinyum veya vilanterol sistemik maruziyetinde, ırk, cinsiyet veya kiloya göre doz ayarlamasını gerektirecek klinik olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

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 öncesi çalışmalarda flutikazon furoat, umeklidinyum ya da vilanterol ile görülen farmakolojik ve toksikolojik etkiler, tipik olarak glukokortikosteroidler ya da beta₂-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 major bir alevlenmeye yol açmamıştır.

Genotoksisite ve karsinogenisite

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat standart çalışmalarda genotoksik değilken, EAA'ya göre insanda günlük 92 mikrogram flutikazon furoat dozuna göre sıçanlarda ya da farelerde sırasıyla 1,4 ve 2,9 kat maruziyetlerde gerçekleştirilen yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında da karsinogenik olmamıştır.

Umeklidinyum

Umeklidinyum standart çalışmalarda genotoksik değildir ve EAA'ya göre maksimum insan klinik maruziyet dozunun sırasıyla ≥ 20 veya ≥ 17 katı dozlara (günlük 55 mikrogram umeklidinyum dozu) fare ve sıçanların ömür boyu maruziyet düzeylerindeki yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında karsinogenik olmamıştır.

Vilanterol

Vilanterolün (alfa fenilsinamat gibi) ve trifenilasetik asit genotoksik değildir ve vilanterolün (trifenat olarak) insanlar için genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer beta₂ agonistlerine yönelik bulgularla tutarlı olarak, yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında vilanterol trifenatat dişi 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 tümör insidansında artışa yol açmaz (insanların vilanterole klinik maruziyetinde EAA günlük 22 mikrogram doz temel olarak alındığında).

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 değildi fakat sıçanlarda gelişimi geciktirmiş ve maternal olarak toksik dozlarda tavşanlarda aborsiyona neden olmuştur. EAA'a göre, önerilen maksimum insan dozundakinin yaklaşık 6,6 katı maruziyet düzeylerinde (günlük 92 mikrogram doz) 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 olmamıştır. 180 mikrogram/kg/gün (EAA'ya göre insanın günlük 55 mikrogram umeklidinyum dozuna klinik maruziyetinin yaklaşık 61 katı) dozu verilen annelerde yapılan bir post natal çalışmada, sıçanlara yapılan subkutan umeklidinyum uygulaması, annede daha düşük vücut ağırlığı artışı ve besin tüketimi ile sonuçlanmıştır ve yavrunun vücut ağırlığını süttten kesmeden önce hafifçe azaltmıştır.

Vilanterol

Vilanterol, sıçanlarda teratojenik olmamıştır. Tavşanlarda gerçekleştirilen inhalasyon çalışmalarında, vilanterol, diğer beta₂ agonistleri ile birlikte görülenlere benzer etkilere yol açmıştır (yarık damak, açık göz kapağı, sternebral füzyon ve ekstremitte fleksürleri/

malrotasyon). Subkütan olarak uygulandığından, EAA'ya göre önerilen maksimum insan dozundakinin 62 katı maruziyet düzeylerinde (günlük 22 mikrogram doz) herhangi bir etki oluşmamıştır. Vilanterol sıçanlarda post-natal gelişim üzerinde herhangi bir istenmeyen etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)
Magnezyum stearat.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Aluminyum kutu açıldıktan sonraki raf ömrü: 6 hafta.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında nemden korunarak saklanmalıdır.

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

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

Aluminyum kutudan çıkartıldıktan sonraki 6 hafta süresince kullanılabilir.

İnhalelerin üzerinde ayrılan bölüme kullanım süresi dolum tarihi yazılmalıdır. Tarih, inhaler aluminyum kutudan çıkarıldığı anda yazılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TRELEGY ELLIPTA inhaler, nem çekici paket içeren bir aluminyum kutu içerisinde ambalajlanmış olan, açık gri renkli bir gövde, bej renkli bir inhaler kapağı ve bir doz sayacından oluşmaktadır. Aluminyum kutu, sıyrılarak 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 lamine 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 (trifenatat olarak) içerir.

Ticari takdim şekilleri: 14 ve 30 dozluk tekli ambalaj ve 90 (3 x 30) dozluk çoklu ambalaj.

Tüm ticari takdim şekilleri 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 tepsiden ilk kez çıkarıldığında ‘kapalı’ pozisyonunda olacaktır. “Atılma” tarihi inhalasyon cihazı etiketinde ve kartonda bırakılmış boşluğa yazılmalıdır. Tarih inhalasyon cihazı tepsiden çıkarılır çıkarılmaz ilave edilmelidir. “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.

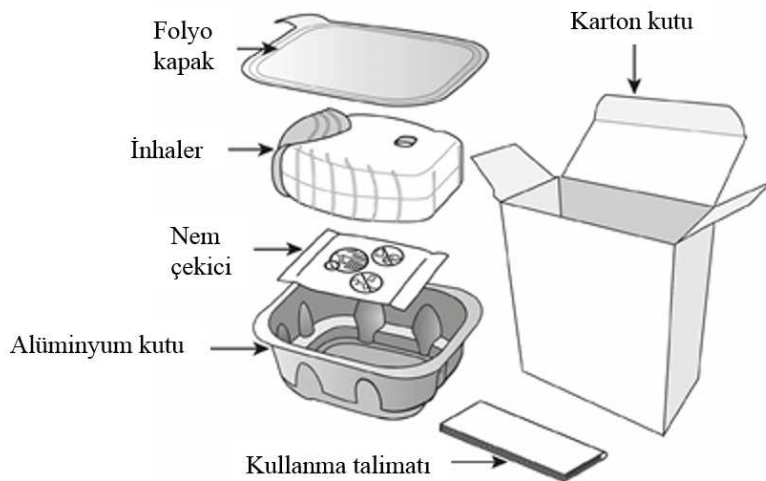
Kazayla ekstra ilaç ya da bir inhalasyonda çift doz almak mümkün değildir.

Kullanımına ilişkin ilave talimatlar aşağıda verilmektedir.

Kullanma Talimatı

TRELEGY ELLIPTA ilk kez kullanılmaya başlanıldığında düzgün çalıştığının kontrol edilmesi ve özel bir yöntemle kullanıma hazırlanması gerekmemektedir. Sadece aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır.

TRELEGY ELLIPTA ambalajı aşağıdaki içeriklerden oluşur:



İnhaler, nemi azaltmak için **nem çekici** bir paket içeren bir alüminyum kutuda paketlenmiştir. Alüminyum kutunun kapağı açıldıktan sonra nem çekici paket atılmalıdır. Nem çekici paket

açılmamalı, yutulmamalı veya teneffüs edilmemelidir. Dozu almaya hazır olana kadar alüminyum kutunun kapağı açılmamalıdır.

İnhaleri alüminyum kutudan çıkardığınızda, “kapalı” pozisyonunda olacaktır. İnhalerin son kullanma tarihi etiketindeki boşluğa yazılmalıdır. İnhalerin son kullanma tarihi alüminyum kutunun açılmasından sonra 6 haftadır. Son kullanma tarihinden sonra inhaler kullanılmamalıdır. Alüminyum kutu açıldıktan sonra kutu ve kapak atılabilir.

İnhaler kullanılmaya başlanılmadan önce aşağıdaki talimatlar okunmalıdır.

Aşağıda verilen inhaler kullanma talimatları 30 dozluk veya 14 dozluk inhaler için kullanılabilir.

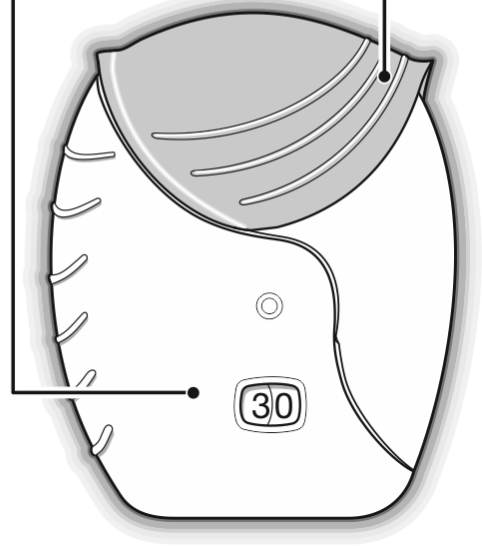
- **Eğer ilacı inhale etmeden, kapağı açılıp kapatılırsa, bir doz harcanmış olur.** Harcanan doz inhalerin içerisinde güvenle tutulur fakat artık kullanılamaz. Bir inhalasyonda yanlışlıkla ilave ilaç veya çift doz almak mümkün değildir.

Doz sayacı

- Bu sayaç, inhaler içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.
- **İnhaler kullanılmaya başlanmadan önce, tam olarak 30 dozu gösterir.**
- İnhaler kapağı her açıldığında 1 doz eksilir.
- **10 dozdan az kaldığında, doz sayacının yarısı kırmızı olarak görünür.**
- **Son dozu kullandıktan sonra, doz sayacının yarısı kırmızı olarak görünür ve 0 sayısını gösterir.** İnhaler artık boştur.
- Eğer bundan sonra inhaler kapağı açılırsa, doz sayacı yarı kırmızıdan tamamen kırmızıya dönecektir.

İnhaler kapağı

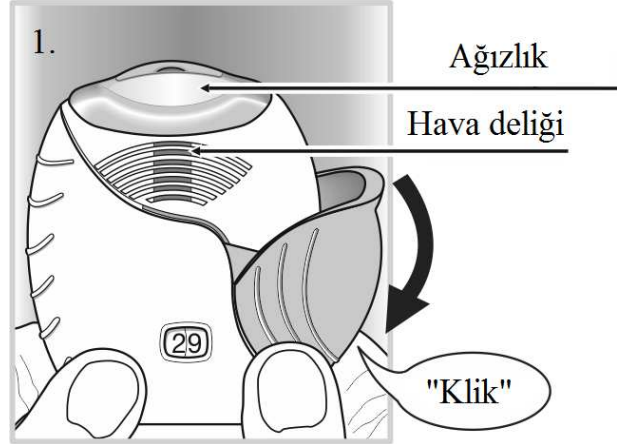
İnhaler kapağı her açıldığında, ilaçtan bir doz hazırlanır



Kullanma Talimatları

1) Dozun hazırlanması

- Doz alınmaya hazır olana kadar inhaler kapağı açılmamalıdır. Inhaler sallanmamalıdır.
- “Klik” sesi duyulana kadar inhaler kapağı tamamen aşağı doğru kaydırılır.
- Artık ilaç inhale edilmeye hazırdır.
- Bunu teyit etmek için doz sayacından 1 doz azalır.
- **Eğer “klik” sesi duyulduğunda doz sayacı bir birim eksilmezse, inhaler dozu vermeyecektir.**
- **Inhaler hiçbir zaman sallanmamalıdır.**



2) İlacın inhale edilmesi

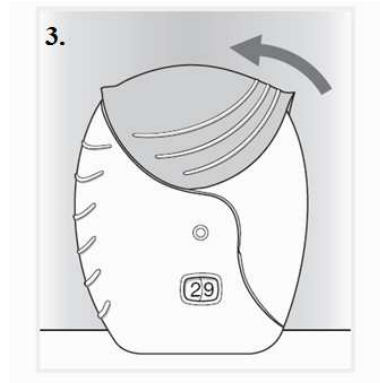
- Inhaler ağızdan uzakta tutulurken mümkün olduğunca derin bir nefes verilir. Inhalerin içine doğru nefes verilmemelidir.
- Ağızlık dudakların arasına yerleştirilerek dudaklar ağızlığın çevresine sıkıca kapatılır. **Hava çıkış deliği parmaklarla engellenmemelidir.**
- Uzun, devamlı ve derin bir nefes alınır. Bu nefes tutulabildiği kadar tutulmalıdır (en az 3-4 saniye).
- Inhaler ağızdan uzaklaştırılır.
- Yavaş ve hafif bir nefes verilir.
- Inhaler doğru kullanılıyor olursa dahi ilacın tadı alınmayabilir veya hissedilmeyebilir.



3) Inhalerin kapatılması

- Ağızlık temizlenmek istenirse, inhaler kapağını kapatmadan önce kuru bir kağıt mendil kullanılır.
- Inhaler kapağı gidebildiği kadar yukarı doğru, ağızlığı kapayacak şekilde, kaydırılır.
- Inhaler kullanıldıktan sonra ağzın su ile çalkalanması ve tükürülmesi gerekir.

Bu, yan etki olarak ağız ya da boğazda yara gelişme ihtimalini azaltacaktır.



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

2017/952

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ