

## 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 mcg + 62,5 mcg + 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 vilanterole eşdeğer 40 mikrogram vilanterol trifenatat içerir.

Ağızlıktan çıkan doz;

92 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 (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

##### Astım

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

##### KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

TRELEGY ELLIPTA orta ve ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), inhale kortikosteroid ile birlikte uzun etkili  $\beta$ 2-agonist kombinasyonu veya uzun etkili  $\beta$ 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:

##### Astım

##### *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 TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mcg içeren bir inhalasyondur.

Düşük ila orta doz inhale kortikosteroid ile kombinasyon halinde uzun etkili bir muskarinik antagonist ve uzun etkili bir beta<sub>2</sub> agonistine ihtiyaç duyan yetişkinlerde, başlangıç dozu olarak her gün aynı saatte günde bir kez TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mcg inhalasyonu düşünülmelidir.

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 incelenmelidir. Doz etkili semptom kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmelidir.

Hastalar flutikazon furoat/vilanterol inhalasyonundan sonraki 15 dakika içinde solunum fonksiyonunda iyileşme yaşamaktadır ve TRELEGY ELLIPTA kullanımında da benzer bir etki beklenmektedir. Ancak, hastalara astım semptomların 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 beta<sub>2</sub> agonisti kullanılmalıdır.

## KOAH

### *Erişkinler*

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

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

### **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 dozluk (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 danışmak için cihazın bir eczacıya götürülmesi 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 alınız. 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 kapamadan 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 mcg, orta şiddetli ila şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarındaki maksimum dozdur (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**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 hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Akut kullanım için değildir.

TRELEGY ELLIPTA'nın akut bronkospazm epizotlarının tedavisi, akut astım semptomlarının 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 gösterebilir. TRELEGY ELLIPTA ile tedavi sırasında astım ya da KOAH'ın kötüleşmesi durumunda, hastanın ve astım ya da KOAH tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır.

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 ama TRELEGY ELLIPTA başlatıldıktan sonra astım semptomlarında kontrol sağlanamazsa veya semptomlar kötüleşirse doktora başvurmaları söylenmelidir.

#### Paradoksal bronkospazm

Flutikazon furoat/umeclidinyum/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

Umeclidinyum ve vilanterol gibi muskarinik reseptör antagonistleri ve sempatomimetiklerin 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 hastalarda 100/62,5/25 mcg dozu kullanılmalı ve hastalar kortikosteroidler ile ilişkili sistemik 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 konvülsiyon bozukluğu veya tirotoksikozu olan hastalarda, beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlere gereğinden fazla yanıtı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

#### 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.

#### 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.

İnhale 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.

#### Astım hastalarında pnömoni

Yüksek dozlarda inhale kortikosteroid 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 mcg ve plasebo ile karşılaştırıldığında flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mcg dozunda pnömoni riskinde artma eğilimi görülmüştür.

#### Hipokalemi

Beta<sub>2</sub>-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

Beta<sub>2</sub>-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 seviyelerini 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 laktöz içermektedir. Galaktoz intoleransı, total 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

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik blokerler vilanterol gibi beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonisterin 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 bulunduğu 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<sub>(0-24)</sub> ve C<sub>maks</sub> 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<sub>(0-t)</sub> ve C<sub>maks</sub> değerlerini sırasıyla %65 ve %22 artırmıştır. Vilanterol maruziyetindeki artış kalp hızı veya kan potasyumu üzerinde beta<sub>2</sub>-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 C<sub>maks</sub> üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. 16 kat yüksek dozda, umeklidinyum EAA'da 1.3 kat artış gözlenmiştir ve umeklidinyum C<sub>maks</sub>'ı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, flutikazon furoat/umeclidinyum/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 C<sub>maks</sub> 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 beta<sub>2</sub>- adrenerjik agonistler

TRELEGY ELLIPTA ile diğer uzun etkili muskarinik antagonistlerin veya uzun etkili beta<sub>2</sub>-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 tutucu olmayan diüretik kullanımı beta<sub>2</sub>-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/umeklidinyum/vilanterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klinik olarak ilgili olmayan maruziyetlerde 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 beta<sub>2</sub>-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/vilanterolün araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi yoktur ya da etkisi göz ardı edilebilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti

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

TRELEGY ELLIPTA'nın güvenlilik profili, astım üzerinde gerçekleştirilen bir Faz 3 klinik çalışmada ve 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.

TRELEGY ELLIPTA'nın güvenlilik profili, üç adet Faz 3 klinik çalışmadan ve spontan raporlamadan elde edilen verilere dayanmaktadır. KOAH üzerinde gerçekleştirilen ilk çalışma, flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol 100/62,5/25 mcg'ı 24 haftaya kadar günde bir kez kullanan ve KOAH'ı bulunan 911 hastadan elde edilen güvenlilik verilerini içermiştir ve bu hastaların 210'u flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol 100/62,5/25 mcg'ı bir aktif komparatör ile birlikte 52 haftaya kadar kullanmıştır (CTT116853, FULFIL çalışması).

KOAH üzerinde gerçekleştirilen ikinci çalışma, flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol 100/62,5/25 mcg'ı kullanan ve KOAH'ı bulunan 527 hastadan ve flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mcg+umeklidinyum 55 mcg kullanan 528 hastadan elde edilen güvenlilik verilerini içermiştir (24 haftaya kadar günde bir kez, 200812 çalışması).

KOAH üzerinde gerçekleştirilen üçüncü çalışma, flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol 100/62,5/25 mcg'ı iki aktif komparatör ile birlikte 52 haftaya kadar günde bir kez kullanan ve KOAH'ı bulunan 4151 hastadan elde edilen güvenlilik verilerini içermiştir (CTT116855, IMPACT çalışması).

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

##### 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 sistemi enfeksiyonu



## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker ve döküntüyü içeren hipersensitivite reaksiyonları

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

## **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4), glokom, göz ağrısı

Seyrek: Göz içi basıncında artış

## **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Supraventriküler taşiaritmi, taşikardi, atriyal fibrilasyon

## **Solunum, göğüs bozuklukları 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 (bkz. Bölüm 4.4)

KOAH

İleri evre KOAH hastası olan toplam 1810 hastanın (ortalama post bronkodilatör taraması beklenen FEV<sub>1</sub>'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 için yapılan flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI) klinik çalışmalarının flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI) 100/25 kolunda görülen insidans ile benzerdir.

Önceki 12 ay içerisinde orta veya şiddetli alevlenme öyküsü olan 10.355 KOAH hastasında (ortalama post bronkodilatör FEV<sub>1</sub> 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) ölümlerle sonuçlanan pnömoni gerçekleşmiştir.

#### Astım

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

#### Pazarlama sonrası verileri

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem, ürtiker ve döküntüyü içeren 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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: Solunum sistemi, obstrüktif solunum yolu hastalıkları için ilaçlar, kortikosteroidlerle birlikte üçlü kombinasyon dahil antikolinergiklerle kombine adrenerjikler  
ATC kodu: R03AL08

#### Etki mekanizması

İnhale sentetik kortikosteroid, uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti ve uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonist (İKS/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 beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistidir (LABA). Vilanterol dahil olmak üzere beta<sub>2</sub>-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 siklazın stimülasyonu ile ilişkilendirilebilir. Artan siklik AMP düzeyleri bronşiyal düz kasın gevşemesine ve özellikle mast hücreleri olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık mediatörlerinin salıverilmesinin inhibe edilmesine neden olmaktadır.

#### Farmakodinamik etkiler

##### *Kardiyak elektrofizyoloji*

Flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterolün QT intervali üzerindeki etkisi kapsamlı bir 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 astım hastası 1.504 gönüllünün veya 52 hafta maruz kalan 360 kişilik altgrupun 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 altgrupun EKG'sinde QTc intervali üzerinde klinik olarak anlamlı etki gözlenmemiştir.

## Klinik etkililik ve güvenilirlik

### Astım

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 (FEV<sub>1</sub>) 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 mcg 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 mcg 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 mcg dozuna geçirilmiştir. Tüm tedavi gruplarında, bazal demografik özellikler benzerdir.

Taramada, bronkodilatör öncesi öngörülen ortalama FEV<sub>1</sub> %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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> %68,2'dir (SS: %14,8).

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

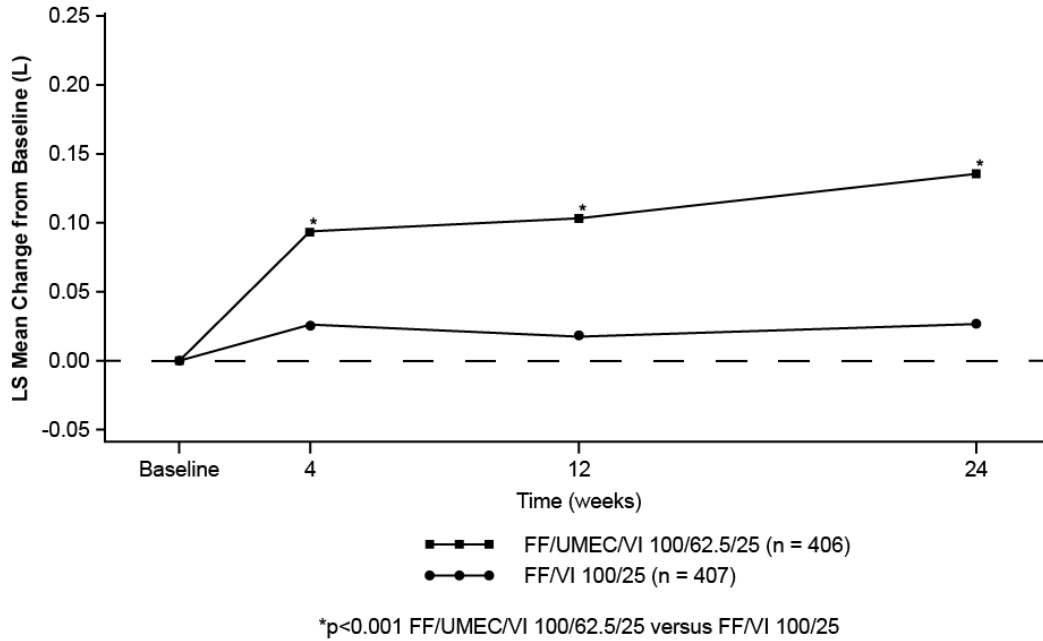
24. haftada başlangıca göre trough FEV<sub>1</sub>'deki değişimde (primer etkililik sonlanım noktası), TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 ve TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg dozlarında FF/VI 100/25 ve FF/VI 200/25 mikrogram ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler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

Tablo 1. Solunum fonksiyonu sonlanım noktaları (Çalışma 205715)

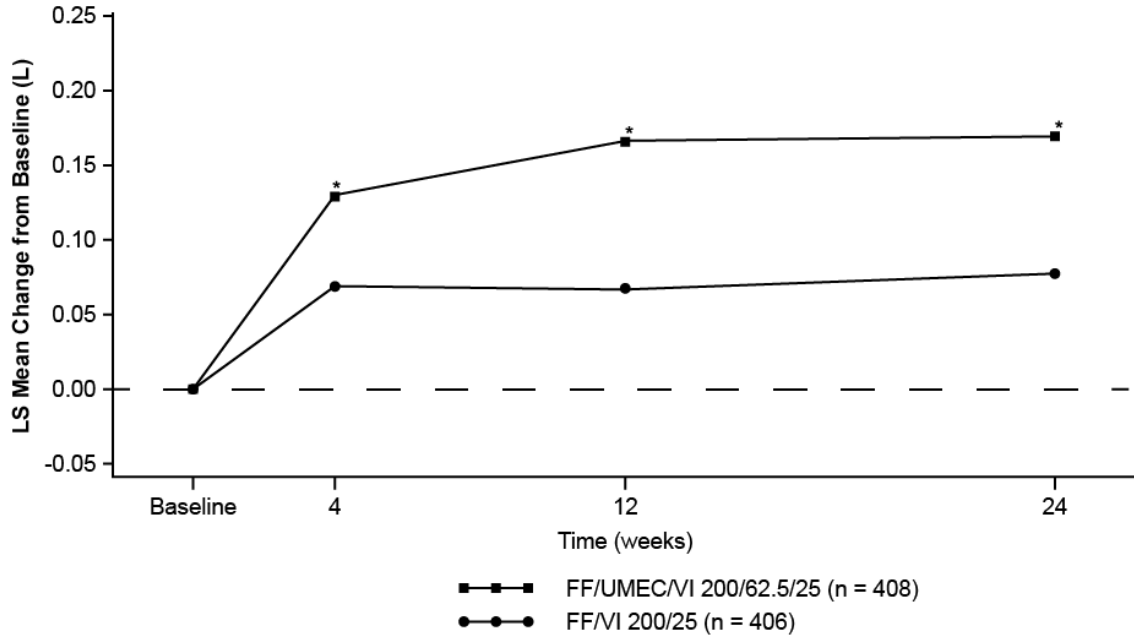
	<b>FF/VI 100/25 (N=407)</b>	<b>TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 (N=406)</b>	<b>FF/VI 200/25 (N=406)</b>	<b>TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 (N=408)</b>
<b>Trough FEV<sub>1</sub> (L), 24. Hafta</b>				
Başlangıca göre LS ortalama değişim (SE)	0,024 (0,0157)	0,134 (0,0155)	0,076 (0,0156)	0,168 (0,0155)
TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 Tedavi farkı %95 GA p-değeri	Referans	0,11 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 <sup>a</sup> Tedavi farkı	---	Referans	---	0,034 -0,009; 0,077
TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'e karşı FF/VI 200/25 <sup>a</sup> Tedavi farkı %95 GA	---	0,059 0,015; 0,102	Referans	---
TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'e karşı FF/VI 100/25 <sup>a</sup> Tedavi farkı 95% GA	Referans	---	---	0,143 0,1; 0,187
<b>FEV<sub>1</sub>, dozdan 3 saat sonra<sup>b</sup> (L), 24. Hafta</b>				
Başlangıca göre LS ortalama değişim	0,132 (0,016)	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 0,11; 0,199
GA=güven aralığı; FEV <sub>1</sub> =1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim; L=litre; LS=en küçük kare; N=tedavi amaçlı popülasyondaki sayı; SE=standart hata <sup>a</sup> Bu karşılaştırmalar önceden belirlenen test hiyerarşisinde yoktur ve multiplisiteye göre düzeltilmemiştir. <sup>b</sup> Sonlanım noktası önceden tanımlanmış test hiyerarşisinde yoktur ve bu yüzden multiplisiteye göre düzeltilmemiştir.				

Şekil 1. TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25'in başlangıca göre LS ortalama değişimi (trough FEV<sub>1</sub> (L)'de)



Şekil 2. TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25'in başlangıca göre LS ortalama değişimi (trough FEV<sub>1</sub> (L)'de)



\*p<0.001 FF/UMEC/VI 200/62.5/25 versus 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 mcg) FF/VI ile karşılaştırıldığında (100/25 ve 200/25 mcg) 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<sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> -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 <sup>a</sup> Bu karşılaştırmalar önceden belirlenen test hiyerarşisinde yoktur ve multiplisiteye göre düzeltilmemiştir. <sup>b</sup> 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 mcg) TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mcg) 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 mcg ve TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg için sırasıyla 0,41 ve 0,23'tür. Şiddetli alevlenmelerin ortalama yıllık oranı FF/VI 100/25 mcg ve FF/VI 200/25 mcg için sırasıyla 0,38 ve 0,26'dır.

Hasta semptomları ve sağlıkla 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 mcg) için %63, FF/VI için (100/25 ve 200/25 mcg) 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)

	<b>FF/VI 100/25 (N=407)</b>	<b>TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 (N=406)</b>	<b>FF/VI 200/25 (N=406)</b>	<b>TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 (N=408)</b>
Yanıt Verenler <sup>b</sup> (%)	%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; 2,3
GA=güven aralığı; N=tedavi amaçlı popülasyondaki sayı <sup>a</sup> Bu karşılaştırmalar önceden belirlenen test hiyerarşisinde yoktur ve multiplisiteye göre düzeltilmemiştir. <sup>b</sup> 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 mcg) için %64 ve FF/VI (100/25 ve 200/25 mcg) için %60'tır (OR: 1,23; %95 GA: 1; 1,52).

Havuz haline getirilmemiş bir tanımlayıcı analizde, 24. Haftada ACQ-5 yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 100/62,5/25 mcg için %63 iken, FF/VI 100/25 mcg için %58'dir (OR: 1,28; %95 GA: 0,96; 1,72). ACQ-5 yanıt veren hasta oranı TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg için %66 iken, FF/VI 200/25 mcg 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  $\geq 2$  düşüş olarak tanımlanmıştır) TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mcg) için %45, FF/VI (100/25 ve 200/25 mcg) 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 mcg için %42, FF/VI 100/25 mcg 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 mcg için %47, FF/VI 200/25 mcg 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  $\geq 4$  düşüş olarak tanımlanmıştır) TRELEGY ELLIPTA (100/62,5/25 ve 200/62,5/25 mcg) için %69, FF/VI (100/25 ve 200/25 mcg) 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 mcg için %68, FF/VI 100/25 mcg 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 mcg için %69, FF/VI 200/25 mcg için %68'dir (OR: 1,04; %95 GA: 0,76; 1,41).

### Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

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  $\geq 10$  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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 İKS + LABA + LAMA (FULFIL %28, IMPACT %34), İKS + 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).

### Solunum fonksiyonu

FULFIL çalışmasında TRELEGY ELLIPTA'nın bronkodilatör etkileri tedavinin ilk gününden itibaren belirginleşmiş ve 24 haftalık tedavi döneminde (FEV<sub>1</sub>'de başlangıca göre değişiklikler 1. günde 90-222 mL ve 24. haftada 160-339 mL'dir). korunmuştur. TRELEGY ELLIPTA, solunum fonksiyonunda (başlangıç trough FEV<sub>1</sub> değerinin 24. haftadaki değişimine göre tanımlanmıştır) istatistik olarak anlamlı (p<0,001) düzelme göstermiştir (bkz. Tablo 4) ve 52. haftaya kadar devam eden hasta alt grubunda bu düzelme sürekli olmuştur.

**Tablo 4. FULFIL'de solunum fonksiyonu sonlanım noktası**

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

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

<sup>a</sup> 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 solunum fonksiyonunda istatistik olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) düzelme sağlamıştır (bkz. Tablo 5).

**Tablo 5. IMPACT çalışmasında solunum 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 trough FEV <sub>1</sub> (L), başlangıca göre LS ortalama değişikliği (SE) <sup>a</sup>	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,04 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

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

<sup>a</sup> 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 trough FEV<sub>1</sub>'in başlangıca göre düzelmesi açısından iki inhaler ile birlikte kullanılan FF/VI+UMEC ile karşılaştırıldığında TRELEGY ELLIPTA benzer etkililikte olmuştur. Önceden belirlenmiş olan benzer etkililik sınırı 50 mL'dir.

FF/UMEC/VI ile tedavi UMEC/VI ile karşılaştırıldığında, tedavi başlangıcı ve bitimine ilişkin veriler dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortalite riskini % 27,7 ile önemli ölçüde azaltmıştır (52. haftada hayati durum hastaların % 99,6'sında doğrulanmıştır) (bkz. Tablo 6). FF/UMEC/VI, FF/VI ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite riskindeki azalma % 11,3'tür. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 6. Tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma (CTT116855)**

Tedavi	n	Komparatör ile karşılaştırıldığında risk oranı (%95 GA)	Riskteki azalma (%95 GA)	p değeri
FF/UMEC/VI	4.151			
UMEC/VI	2.070	0,72 (0,53, 0,99)	%27,7 (1,2, 47,1)	0,042
FF/VI	4.134	0,89 (0,67, 1,16)	%11,3 (-16,5, 32,5)	0,387

GA=güven aralığı

Tedavi sırasında tüm nedenlere bağlı mortalite analizleri de yapılmış ve yukarıdaki sonuçlarla tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. FF/UMEC/VI ile tedavi UMEC/VI ile karşılaştırıldığında, tedavi sırasında tüm nedenlere bağlı mortalite riskini %42,1 (%95 GA: 11,9, 61,9;  $p=0,011$ ) ile önemli ölçüde azaltmıştır. FF/UMEC/VI, FF/VI ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite riskindeki azalma % 5,5'tir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

#### *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 flutkazon furoat/ vilanterol kombinasyonu ya da umeklidinyum/ vilanterol kombinasyonu veya monoterapi umeklidinyum 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 mcg ve 200/62,5/25 mcg) sonra (üçlü kombinasyon) flutikazon furoat ve vilanterolün sistemik ilaç düzeylerinde (kararlı durum  $C_{max}$  ve  $AUC_{0-24}$ ), 100 mcg ve 200 mcg dozlarında FF/VI ile ikili kombinasyon uygulamasından sonra gözlemlenen düzeylerin aralığındadır; bir inhalasyon cihazında FF/UMEC/VI uygulamasından sonra 62,5 mcg umeklidinyumun sistemik maruziyeti, monoterapi olarak 62,5 mcg umeklidinyum uygulamasından sonra gözlemlenen aralıktadır.

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 dozlamını 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*

*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. Metabolitlerin sistemik olarak maruz kalınan seviyesi düşüktür.

#### *Umeklidinyum*

*In 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*

*In 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 beta<sub>1</sub>- ve beta<sub>2</sub>- adrenerjik 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 aşık 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.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Geriyatrik 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 ile 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.

Astım popülasyonu farmakokinetik analizlerinde (flutikazon furoat için 1,265 gönüllü; vilanterol için 1,263 gönüllü; umeklidinyum için 634 gönüllü,) demografik ortak değişkenlerin (ırk/etnik köken, yaş, cinsiyet, ağırlık) flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. KOAH popülasyonu için yapılan bir farmakokinetik analizde (n=821) demografik ortak değişkenlerin (ırk/etnik köken, yaş, cinsiyet, ağırlık) flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği ayrı çalışmalarla değerlendirilmiştir.



FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg ve 200/62,5/25 mcg) ile ilgili popülasyon farmakokinetik verileri sağlayan 92 Asyalı astım hastası gönüllüde (Japon, Doğu Asyalı ve Güneydoğu Asyalı), kararlı durumdaki vilanterol  $C_{max}$  tahminleri Doğu Asyalı olmayan gönüllülere göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir. Astımlı gönüllülerde ırkın flutikazon furoat veya umeklidinyumun farmakokinetik parametreleri üzerinde etkisi olmamıştır.

Tek bir inhaler ile FF/UMEK/VI alan 113 KOAH'lı, Doğu Asyalı (Japon ve Doğu Asyalı) hastada (hastaların %27'si), flutikazon furoat  $EAA_{(0-24)}$ , Kafkas ırkına 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 beta<sub>2</sub>-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 karsinojenisite

##### *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 karsinojenik olmamıştır.

##### *Umeklidinyum*

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

##### *Vilanterol*

Vilanterolün (alfa fenilsinamat gibi) ve trifenilasetik asit genotoksik değildir ve vilanterolün (trifenat olarak) insanlar için genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer beta<sub>2</sub> agonistlerine yönelik bulgularla tutarlı olarak, yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında vilanterol trifenat 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 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, 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 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 subkütan 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 beta<sub>2</sub> agonistleri ile birlikte görülenlere benzer etkilere yol açmıştır (yarık damak, açık göz kapağı, sternebral füzyon ve ekstremite 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 pre- veya 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.

Tepsi 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 tepsi içinde muhafaza edilmelidir ve ancak ilk kez kullanılmaya başlanılacağı zaman alüminyum kutu açılıp inhaler kutudan çıkarılmalıdır.

Tepsiden çıkartıldıktan sonraki 6 hafta süresince kullanılabilir.

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

İnhalasyon cihazı polipropilen, yüksek yoğunluklu polietilen, polioksimetilen, polibütilen 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 (trifenat 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 tepside ilk kez çıkarıldığında ‘kapalı’ pozisyonda olacaktır. “Atılma” tarihi inhalasyon cihazı etiketinde ve kartonda bırakılmış boşluğa yazılmalıdır. Tarih inhalasyon cihazı tepside 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 zayı olacaktır. Zayı olan doz inhalasyon cihazı içinde güvenli bir şekilde saklanacaktır, ancak artık inhale edilemez.

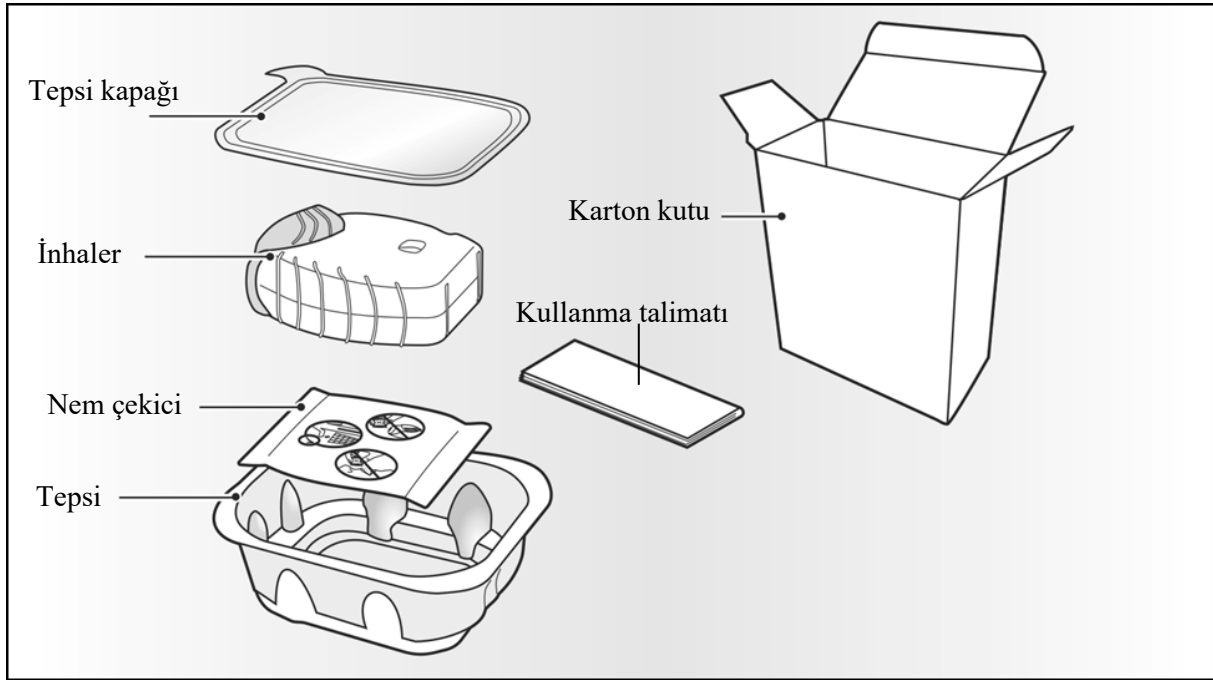
Kazayla ekstra ilaç ya da bir inhalasyonda çift doz almak mümkün değildir.

Kullanımına ilişkin ilave talimatlar aşağıda verilmektedir.

#### **Kullanma Talimatı**

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

TRELEGY ELLIPTA ambalajı aşağıdaki içeriklerden oluşur:



İnhalasyon cihazı bir tepsi içinde ambalajlanmıştır. **Dozunuzu almaya hazır olana kadar tepsinin kapağını açmayınız.** İnhalasyon cihazınızı kullanmaya hazır olduğunuzda, tepsiyi açmak için tepsi kapağını soyunuz. Tepside nemi azaltmak için bir nem çekici paket bulunmaktadır. Bu nem çekici paketi atınız; **nem çekici paketi açmayınız, yemeyiniz veya solumayınız.**



İnhaleri kapatılmış tepside çıkarıldığınızda, 'kapalı' pozisyonda olacaktır. **Bir doz ilaç inhale etmeye hazır olana kadar inhaleleri açmayınız.** 'Son kullanma tarihi'ni inhalasyon cihazının etiketine ve kartonda bunun için ayrılmış olan yere yazınız. Son kullanma tarihi, tepsiyi açtığınız tarihten 6 hafta sonrasıdır. **Bu tarihten sonra inhalasyon cihazı kullanılmamalıdır.** Ambalaj açıldıktan sonra tepsi atılabilir.

Aşağıda verilen inhaler kullanma talimatları 30 dozluk (30 günlük tedarik) veya 14 dozluk (14 günlük tedarik) inhaler için kullanılabilir.

## 1) Başlamadan önce bu kullanma talimatlarını okuyunuz.

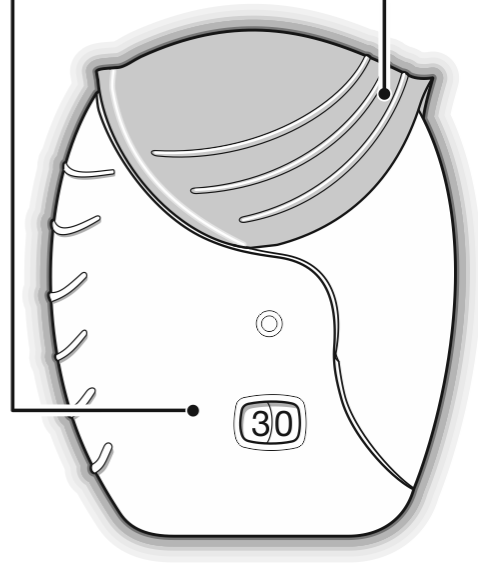
Eğer ilacı inhale etmeden, kapağı açıp kapatırsanız, bir doz harcanmış olur. Harcanan doz inhalerin içerisinde güvenle tutulur fakat artık kullanılamaz. Bir inhalasyonda yanlışlıkla ilave ilaç veya çift doz almak mümkün değildir.

### 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



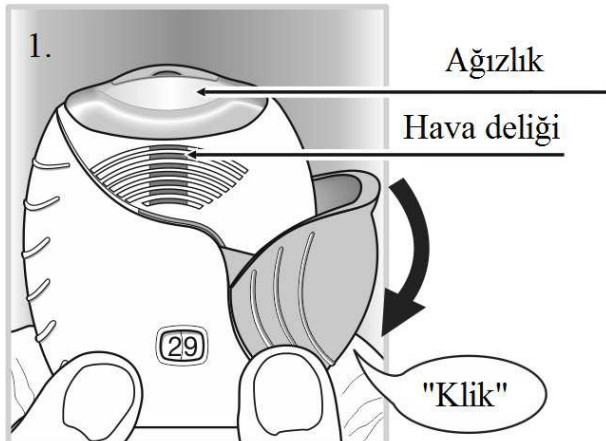
14 dozlu inhalasyon cihazı için, 10'dan az doz kaldığında doz sayacı yarı kırmızı görünecek, son doz kullanıldıktan sonra ise 0 rakamıyla birlikte yarı kırmızı görünecektir. Kapak tekrar açılırsa, doz sayacı tamamen kırmızı görünecektir.

## 2)Dozun hazırlanması

**Dozunuzu almaya hazır olana kadar inhaler kapağını açmayınız.**

**İnhaleri sallamayınız.**

- “Klik” sesini duyana kadar inhaler kapağını tamamen aşağı doğru kaydırınız.



Artık ilacınız inhale edilmeye hazırdır.

Bunu teyit etmek için doz sayacından **1** doz azalır.

- Eğer “klik” sesini duyduğunuzda doz sayacı bir birim eksilmezse, inhaler dozu vermeyecektir. Herhangi bir sorunuz olduğu takdirde inhalerinizi ile birlikte eczacınıza danışınız.
- İnhaleleri hiçbir zaman sallamayınız.

### 3) İlacınızın inhale edilmesi

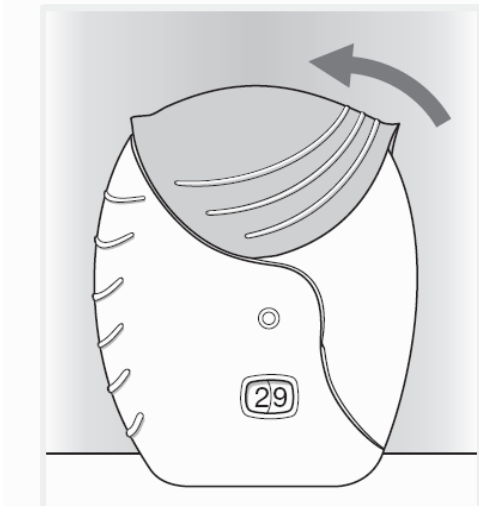
- İnhaleleri ağızınızdan uzakta tutarken mümkün olduğunca derin bir nefes veriniz. İnhalelerin içine doğru nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınızın arasına yerleştirerek dudaklarınızı ağızlığın çevresinde sıkıca kapayınız. Hava deliğini parmaklarınızla engellemeyiniz.



- Uzun, devamlı ve derin bir nefes alınız. Bu nefesi tutabildiğiniz kadar tutunuz (en az 3-4 saniye).
  - İnhaleleri ağızınızdan uzaklaştırınız.
  - Yavaş ve hafif bir nefes veriniz.
- İnhaleleri doğru kullanıyor olsanız dahi ilacın tadını alamayabilirsiniz veya hissedemeyebilirsiniz.

### 4) İnhalelerin kapatılması ve ağızın çalkalanması

- İnhaleler kapağını gidebildiği kadar yukarı doğru, ağızlığı kapayacak şekilde, kaydırınız.



- **İnhaleleri kullandıktan sonra ağzınızı su ile çalkalayınız, yutmayınız.**  
Bu, yan etki olarak ağız ya da boğazınızda 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: 23.06.2022

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**