

## 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

INCRUSE ELLIPTA 62.5 mcg kullanıma hazır inhalasyon tozu

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Uygulanan her bir doz (Ellipta İnhaler'in ağızlığından çıkan doz) 55 mikrogram umeklidinyum (62,5 mikrogram umeklidinyum bromüre eşdeğer) içermektedir. Bu, kullanıma hazır 62,5 mikrogram umeklidinyum (74,2 mikrogram umeklidinyum bromüre eşdeğer) dozuna karşılık gelmektedir.

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat .....12,5 mg (inek sütünden elde edilir.)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır inhalasyon tozu.

Soluk yeşil renkli inhaler kapağı ve dahili bir doz sayacı olan açık gri inhaler (Ellipta) içinde beyaz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

INCRUSE ELLIPTA, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan erişkin hastalarda semptomların giderilmesinde idame bronkodilatör tedavisi olarak kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### *Erişkinler*

Önerilen doz günde bir kez INCRUSE ELLIPTA 62.5 mikrogram inhalasyonudur.

INCRUSE ELLIPTA bronkodilatasyonu devam ettirebilmek için her gün, günde bir kez, günün aynı saatinde kullanılmalıdır. Maksimum doz, günde bir kez INCRUSE ELLIPTA 62.5 mikrogram inhalasyonudur.

**Uygulama şekli:**

INCRUSE ELLIPTA sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

INCRUSE ELLIPTA her gün, günde bir kez, günün aynı saatinde uygulanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

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

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için dozun ayarlanması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda INCRUSE ELLIPTA ile herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir ve dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

INCRUSE 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:**

Astımlı hastalarda kullanımına ait çalışma bulunmadığından, INCRUSE ELLIPTA bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

**Paradoksal bronkospazm:**

INCRUSE ELLIPTA kullanımı, yaşamı tehdit edebilecek paradoksal bronkospazma yol açabilir. Paradoksal bronkospazm oluştuğu takdirde umeklidinyum bromürle tedavi derhal kesilmelidir ve gerekirse alternatif tedavi başlatılmalıdır.

**Hastalığın kötüleşmesi:**

INCRUSE ELLIPTA, KOAH'ın idame tedavisinde kullanılmaktadır; akut semptomların giderilmesinde, yani akut bronkospazm nöbetlerinin tedavisinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmamalıdır. Akut semptomlar inhale kısa etkili bronkodilatör ile tedavi edilmelidir.

Semptom rahatlatıcı olarak kısa etkili bronkodilatör kullanımındaki artış, hastalık kontrolünün bozulduğunu göstermektedir. INCRUSE ELLIPTA ile tedavi sırasında KOAH'ın kötüleşmesi durumunda, hastanın ve KOAH tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır.

#### Kardiyovasküler etkiler:

INCRUSE ELLIPTA da dahil olmak üzere, muskarinik reseptör antagonistlerinin uygulanmasından sonra kardiyak aritmiler (örneğin, atriyal fibrilasyon ve taşikardi) gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Ayrıca, klinik olarak anlamlı kontrolsüz kardiyovasküler hastalığı olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle, umeklidinyum bromür şiddetli kardiyovasküler hastalıkları, özellikle kardiyak aritmi bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Antimuskarinik aktivite:

Antimuskarinik aktivitesine bağlı olarak INCRUSE ELLIPTA, üriner retansiyonu veya dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Yardımcı maddeler:

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İnhale dozun ardından elde edilen düşük plazma konsantrasyonlarından dolayı, klinik dozlarda INCRUSE ELLIPTA'ya bağlı klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin olası olmadığı düşünülmektedir.

#### Diğer antimuskarinikler:

Umeklidinyum bromürün diğer uzun etkili muskarinik antagonistler veya bu etkin maddeyi içeren tıbbi ürünler ile eş zamanlı uygulanması konusunda çalışma yapılmamıştır. Bu birlikte uygulama, bilinen inhale muskarinik agonistlerin istenmeyen etkilerini artırabileceğinden, önerilmemektedir.

#### Metabolik ve taşıyıcı bazlı etkileşimler:

Umeklidinyum bromür, sitokrom P450 2D6'nın (CYP2D6) bir substratıdır. Umeklidinyum bromürün kararlı durum farmakokinetiği, CYP2D6 eksikliği olan (zayıf metabolize eden) sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Terapötik dozdan 4 kat yüksek dozda, umeklidinyum'un EAA veya  $C_{maks}$ '1 üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. 8 kat yüksek dozda, umeklidinyum bromürün EAA'sında 1,3 kat artış gözlenmiştir ve umeklidinyum bromürün  $C_{maks}$ '1 üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, umeklidinyumun CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kullanımında veya CYP2D6 eksikliği bulunan gönüllülere (zayıf metabolize edenlere) uygulandığında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Umeklidinyum bromür, P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcısının bir substratıdır. Orta düzeyde P-gp inhibitörü verapamilin (günde bir kez 240 mg) umeklidinyum bromürün kararlı durum farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Verapamilin umeklidinyum bromür  $C_{maks}$ '1 üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Umeklidinyum bromürün EAA değerinde yaklaşık 1,4 kat artış gözlenmiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne dayanarak, umeklidinyum bromür P-gp inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir.

#### KOAH için kullanılan diğer tıbbi ürünler:

Resmi *in vivo* etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına karşın, inhale umeklidinyum bromür, kısa ve uzun etkili sempatomimetik bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler de dahil olmak üzere, diğer KOAH ilaçları ile eş zamanlı olarak kullanılmış olup, klinik ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

#### **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**

INCRUSE ELLIPTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etki ortaya koymamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

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

##### **Laktasyon dönemi**

INCRUSE ELLIPTA'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme çağındaki yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin veya INCRUSE ELLIPTA tedavisinin kesilmesinden hangisinin yapılması gerektiği konusunda bir karara varılmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

INCRUSE ELLIPTA'nın insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, INCRUSE ELLIPTA'nın fertilite üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

INCRUSE ELLIPTA'nın araç ve makine kullanma becerileri üzerinde yok denebilecek kadar az bir etkisi vardır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### Güvenlilik profilinin özeti:

INCRUSE ELLIPTA ile en sık bildirilen istenmeyen etkiler nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur.

### İstenmeyen etkilerin özeti:

Umeklidinyum bromürün güvenlik profili, bir yıla varan bir süre ile 62,5 mikrogram veya üzerinde dozlar alan 1663 KOAH hastasında değerlendirilmiştir. Bu sayıya, önerilen günde bir kez 62,5 mikrogram dozunu alan 576 hasta dahildir.

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler için belirlenen sıklıklar, dört ayrı etkililik çalışması ve uzun süreli güvenlik çalışmasında (umeklidinyum bromür kullanan 1412 hastayı kapsayan) gözlenen ham sıklık oranlarını içermektedir.

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: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit  
Yaygın olmayan: Farenjit

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı ve ürtikeri içeren hipersensitivite reaksiyonları

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı  
Yaygın olmayan: Disguzi  
Bilinmiyor: Baş dönmesi

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Göz ağrısı  
Bilinmiyor: Glokom, bulanık görme, göz içi basıncında artış

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi  
Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, idioventriküler ritm, supraventriküler taşikardi, supraventriküler ekstrasistoller

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kabızlık  
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Üriner retansiyon, disüri

#### 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**

Umeklidinyum bromür doz aşımı, bilinen inhale muskarinik antagonist istenmeyen etkilerine (örneğin; ağız kuruluğu, gözde uyum bozukluğu ve taşikardi) benzer bulgu ve semptomlar oluşturabilir.

Doz aşımı olması durumunda, hastaya gerektiği şekilde takip ile birlikte destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıkları için ilaçlar, antikolinergikler  
ATC kodu: R03BB07

#### Etki mekanizması:

Umeklidinyum bromür, uzun etkili bir muskarinik reseptör antagonistidir (ayrıca antikolinergik olarak da anılır). Umeklidinyum bromür; muskarinik reseptör antagonisti olan, çoklu muskarinik kolinerjik reseptör alt türlerinde aktivite gösteren bir kuinüklidin türevidir. Umeklidinyum bromür, 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.

#### Farmakodinamik etkiler:

Altı aylık bir Faz III çalışmasında (DB2113373), plaseboya kıyasla, INCRUSE ELLIPTA günde bir kez uygulamayı takiben 24 saatte akciğer fonksiyonunda (1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim [FEV<sub>1</sub>] ölçümünde), ilk dozun uygulanmasından sonra 30. dakikada belirginleşen (plaseboya kıyasla 102 ml iyileşme (p<0,001\*)) klinik anlamlı iyileşme sağlamıştır. Plaseboya kıyasla, doz uygulamasını takip eden ilk 6 saat içinde FEV<sub>1</sub>'deki ortalama pik iyileşmeleri 24. haftada 130 ml'dir (p<0,001\*). INCRUSE ELLIPTA etkisinde zaman içerisinde taşifilaksi kanıtına rastlanmamıştır.

#### *Kardiyak elektrofizyoloji*

500 mikrogram umeklidinyumun (hazır halde) QT aralığı üzerindeki etkisi, 103 sağlıklı gönüllüyle yapılan plasebo ve moksifloksasin kontrollü QT çalışmasında değerlendirilmiştir. On gün süreyle günde bir kez 500 mikrogram umeklidinyumun tekrarlanan dozları sonrası QT aralığının uzaması (Fridericia yöntemi kullanarak düzeltilmiş) üzerinde klinik açıdan anlamlı etki veya kalp atım hızı üzerinde etki gözlenmemiştir.

### Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Günde bir kez uygulanan INCRUSE ELLIPTA'nın klinik etkililiği; klinik KOAH tanısı almış, umeklidinyum bromür veya plasebo alan 904 erişkin hastada, iki pivot Faz III klinik çalışmada değerlendirilmiştir: 12 haftalık bir çalışma (AC4115408) ve 24 haftalık bir çalışma (DB2113373).

\*Bu çalışmada geriye doğru adımlama testi kullanılmıştır ve bu karşılaştırma, istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir karşılaştırmanın altındadır. Bu nedenle, bu karşılaştırmadan istatistiksel bir anlama varmak olası değildir.

### Pivot Etkililik Çalışmaları:

#### *Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler*

Hem 12 haftalık hem de 24 haftalık pivot çalışmada, INCRUSE ELLIPTA akciğer fonksiyonunda plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı ve klinik açıdan anlamlı iyileşme göstermiştir (çalışmaların hepsinde birincil etkililik sonlanım noktası olan 12. hafta ve 24. hafta başlangıç çukur FEV<sub>1</sub> değerinde değişime göre tanımlanmıştır) (bkz. Tablo 1). Plasebo ile karşılaştırıldığında, INCRUSE ELLIPTA ile bronkodilatör etkiler her iki çalışmada da tedavinin ilk gününden itibaren belirgin olmuştur ve 12 haftalık ve 24 haftalık tedavi dönemlerinde korunmuştur.

Zaman içerisinde bronkodilatör etkisinde hafifleme görülmemiştir.

**Tablo 1: 12. hafta ve 24. haftadaki çukur FEV<sub>1</sub> (ml) (birincil sonlanım noktası)**

<b>62,5 mcg INCRUSE ELLIPTA ile tedavi</b>	<b>12 Haftalık Çalışma Tedavi farkı<sup>1</sup> %95 güven aralığı p değeri</b>	<b>24 Haftalık Çalışma Tedavi farkı<sup>1</sup> %95 güven aralığı p değeri</b>
Plaseboya kıyasla	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mcg = mikrogram

<sup>1</sup>en küçük ortalama kareler (%95 güven aralığı)

INCRUSE ELLIPTA, 12 haftalık pivot çalışmada 12. haftada dozdan 0-6 saat sonra ağırlıklı ortalama FEV<sub>1</sub> değerinde plaseboya kıyasla ve başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı daha fazla iyileşme göstermiştir (166 ml, p<0,001). INCRUSE ELLIPTA, 24 haftalık pivot çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında 24. haftada dozdan sonraki 0-6 saatte ağırlıklı ortalama FEV<sub>1</sub> değerinde başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermiştir (150 ml, p<0,001\*).

### *Semptomatik sonuçlar*

#### Nefes darlığı:

12 haftalık çalışmada, 12. haftada TDI fokal skorunda plasebo ile karşılaştırıldığında INCRUSE ELLIPTA için istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme gösterilmemiştir (1,0 ünite, p=0,05). 24 haftalık çalışmada, 24. haftada TDI fokal skorunda plasebo ile karşılaştırıldığında INCRUSE ELLIPTA için istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (1,0 ünite, p<0,001).

12 haftalık çalışmada, 12. haftada 1 ünite TDI fokal skor ile INCRUSE ELLIPTA tedavisine en azından MCID (klinik açıdan önemli minimum fark) ile yanıt veren hasta oranı (%38) plaseboya (%15) kıyasla daha fazla olmuştur. Benzer şekilde, 24 haftalık çalışmanın 24.

haftadasında  $\geq 1$  ünite TDI fokal skoruna ulaşan hasta oranı INCRUSE ELLIPTA (%53) ile plaseboya göre (%41) daha fazla olmuştur.

*Sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesi:*

INCRUSE ELLIPTA, St. George Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından, 12 haftalık çalışmanın 12. haftasında toplam SGRQ skorundaki azalmanın da gösterdiği gibi, plaseboya kıyasla (-7,90 ünite,  $p < 0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir. Benzer şekilde, 24 haftalık çalışmada 24. haftada INCRUSE ELLIPTA için SGRQ toplam skorunda başlangıca göre değişimde plaseboya göre daha fazla iyileşme saptanmıştır (-4,69 ünite,  $p < 0,001^*$ ).

12 haftalık çalışmada 12. haftada SGRQ skorunda en azından MCID ile yanıt veren (başlangıca göre 4 ünite azalma olarak tanımlanan) hastaların oranı 62,5 mikrogram INCRUSE ELLIPTA için (%44) plaseboya (%26) kıyasla daha fazla olmuştur. Aynı şekilde, 24 haftalık çalışmada 24. haftada SGRQ skorunda en azından MCID ile yanıt veren hastaların oranı INCRUSE ELLIPTA için (%44) plaseboya (%34) kıyasla daha fazla olmuştur.

*KOAH alevlenmeleri*

Semptomatik KOAH hastalarında yapılan 24 haftalık bir plasebo kontrollü çalışmada INCRUSE ELLIPTA, plasebo kontrollü KOAH alevlenmesi riskini plaseboya kıyasla %40 oranında düşürmüştür (ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin analizi; tehlike oranı 0,6; %95 GA: 0,4, 1,0,  $p = 0,035^*$ ). 24. haftada INCRUSE ELLIPTA alan hastalarda alevlenme olması olasılığı %8,9 iken bu olasılığın plaseboda %13,7 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar tedavilerin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla özel olarak tasarlanmamıştır ve alevlenme görüldüğünde hastalar çalışmadan ayrılmıştır.

---

\*Bu çalışmada geriye doğru adımlama testi kullanılmıştır ve bu karşılaştırma, istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir karşılaştırmanın altındadır. Bu nedenle, bu karşılaştırmadan istatistiksel bir anlama varmak olası değildir.

---

*Kurtarıcı ilaç kullanımı*

12 haftalık çalışmada INCRUSE ELLIPTA salbutamol ile kurtarıcı ilaç kullanımını plaseboya kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı oranda azaltmıştır (1-12. haftalarda günde ortalama 0,7 nefeslik azalma,  $p = 0,025$ ) ve plaseboya kıyasla daha yüksek bir kurtarıcı ilaca gerek duyulmayan gün yüzdesi göstermiştir (ortalamada %46,3'e karşı %35,2; bu sonlanım noktasında uygun bir istatistiksel analiz yapılmamıştır). INCRUSE ELLIPTA tedavisiyle 24 haftalık çalışmada, 24 haftalık tedavi süresi boyunca kurtarıcı ilaç salbutamolün puff sayısında başlangıca göre ortalama (SS) değişim plaseboda -1,4 (0,20), INCRUSE ELLIPTA'da ise -1,7 (0,16) olmuştur (fark = -0,3; %95 GA: -0,8, 0,2,  $p = 0,276$ ). INCRUSE ELLIPTA alan hastaların kurtarıcı ilaca gerek duymadığı gün yüzdesi (ortalama %31,1) plaseboya (ortalamada %21,7) kıyasla daha yüksek olmuştur. Bu sonlanım noktasında resmi bir istatistiksel test yapılmamıştır.

*Destekleyici etkililik çalışmaları*

52 haftalık bir randomize, çift kör çalışmada (CTT116855, IMPACT), semptomatik KOAH bulunan ve önceki 12 ayda 1 veya daha fazla orta/şiddetli alevlenme öyküsü olan 10.355 hasta; tek bir inhaler olarak günde bir kez flutikazon furoat/umeklidinyum /vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogram) alan hastalar, tek bir inhaler olarak günde bir kez flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogram) alan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası, FF/VI ile karşılaştırıldığında FF/UMEC/VI ile tedavi edilen hastalarda tedavi sırasında görülen orta ve şiddetli alevlenmelerin yıllık oranı olmuştur. Alevlenmelerin yıllık ortalama



oranı FF/UMEC/VI ve FF/VI için sırasıyla 0,91 ve 1,07 olarak görülmüştür (Oran: 0,85; %95 GA: 0,80, 0,90; p<0,001).

52. haftada, FF/VI ile karşılaştırıldığında FF/UMEC/VI için en küçük karelerde (LS) en düşük FEV<sub>1</sub>'de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi (ortalama değişiklik: +94 mL'ye karşı -3 mL; tedavi farkı: 97 mL; % 95 GA: 85, 109; p <0,001).

İki 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmada (200109 ve 200110), KOAH klinik tanısı bulunan erişkin hastalarda INCRUSE ELLIPTA'nın günde bir kez flutikazon furoat/vilanterole (FF/VI) (92/22 mikrogram) eklenmesi 85. günde çukur FEV<sub>1</sub>'den oluşan birincil sonlanım noktasında plasebo+FF/VI'e kıyasla istatistiksel açıdan önemli ve klinik açıdan anlamlı iyileşmeler ile sonuçlanmıştır (124 ml %95 GA: 93, 154; p<0,001 ve 122 ml %95 GA: 91, 152; p<0,001).

Akciğer fonksiyonundaki iyileşmeler 1-12. haftalarda salbutamol kullanımında plasebo+FF/VI'ye kıyasla (günde -0,4 puff (%95 GA: -0,7, -0,2; p<0,001) ve günde -0,3 puff (%95 GA -0,5, -0,1; p=0,003)) azalma ile desteklenmiş, ancak 12. haftada SGRQ'da görülen iyileşmeler istatistiksel açıdan anlamlı (200109) ya da klinik açıdan bağlantılı (200109 ve 200110) olmamıştır. Bu iki çalışmanın kısa süresi ve alevlenme olaylarının sınırlı sayısı nedeniyle, INCRUSE ELLIPTA'nın KOAH alevlenme oranında ilave etkisi olduğuna dair herhangi bir sonuca varmak mümkün değildir.

Bu çalışmalarda, FF/VI'ye INCRUSE ELLIPTA'nın eklenmesi ile yeni bir advers ilaç reaksiyonu belirlenmemiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

#### Emilim:

Umeklidinyumun bromürün sağlıklı gönüllülere inhale edilerek uygulanmasını takiben, C<sub>maks</sub> 5-15 dakikada oluşmuştur. İn hale umeklidinyum bromürün mutlak biyoyararlanımı, oral emilimden gelen önemsiz düzeyde katkı ile dozun ortalama %13'üdür. İn hale umeklidinyumun yinelenen dozlamını takiben, kararlı durum, 1,5-1,8 katı birikim ile 7-10 gün arasında elde edilmiştir.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

*In vitro* çalışmalar, umeklidinyum bromürün daha çok sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) tarafından metabolize edildiğini ve P-glikoprotein (P-gp) transporteri için bir substrat olduğunu göstermiştir. Umeklidinyum bromür 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.

#### Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben plazma klerensi 151 litre/saattir. İntravenöz uygulamayı takiben, uygulanan radyoaktif işaretli dozun yaklaşık %58'i (ya da geri kazanılan radyoaktivitenin %73'ü) doz sonrası 192 saatte dışkı ile atılmıştır. Üriner eliminasyon, uygulanan radyoaktif işaretli dozun %22'sine (geri kazanılan radyoaktivitenin %27'si) karşılık

gelip, 168 saatte gerçekleşmiştir. İntravenöz dozu takiben ilaçla ilgili maddelerin dışkı ile atılması, safraya salımı göstermiştir. Sağlıklı erkek gönüllülerde oral uygulamayı takiben, toplam radyoaktivite, doz sonrası 168 saatte daha çok dışkı ile atılmıştır (uygulanan radyoaktif işaretli dozun yaklaşık %92'si ya da geri kazanılan radyoaktivitenin %99'u). Oral olarak uygulanan dozun %1'inden azı (geri kazanılan radyoaktivitenin %1'i) idrarla atılmıştır ve bu da oral uygulamayı takiben önemsiz düzeyde emilim olduğunu göstermiştir. 10 gün boyunca uygulanan inhale dozlamı takiben umeklidinyum bromür plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 19 saat olup ilacın %3'ü ila %4'ü kararlı durumda idrarda değişmeden atılmıştır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriatrik popülasyon:

Yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi, umeklidinyum bromür farmakokinetiğinin 65 yaş ve üzerindeki ve 65 yaşın altındaki KOAH hastaları arasında benzer olduğunu göstermiştir.

#### Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk) bulunan hastalarda, umeklidinyum bromür uygulamasından sonra sistemik maruziyette herhangi bir artış olduğuna ( $C_{maks}$  ve EAA) ve şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında değişen protein bağlanma profili görüldüğüne dair herhangi bir kanıt mevcut değildir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) bulunan hastalarda umeklidinyum bromüre sistemik maruziyette artış bulgusuna rastlanmamıştır ( $C_{maks}$  ve EAA) ve orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında değişen protein bağlanma profili görüldüğüne dair herhangi bir kanıt mevcut değildir. Umeklidinyum bromür şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda değerlendirilmemiştir.

#### Diğer özel popülasyonlar:

Yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi; yaş, ırk, cinsiyet, inhale kortikosteroid kullanımı ya da vücut ağırlığının etkisi dikkate alınarak umeklidinyum bromür için herhangi bir doz ayarlaması gerekmediğini göstermiştir. Zayıf CYP2D6 metabolize edicilere ilişkin bir çalışma, sistemik umeklidinyum bromür maruziyeti üzerinde CYP2D6 genetik polimorfizminin klinik olarak anlamlı herhangi bir etki oluşturmadığını göstermiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik dışı veriler klasik güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlarda özel tehlike olmadığını ortaya koymuştur. Umeklidinyum bromür ile yapılan klinik dışı çalışmalarda bulgular normalde muskarinik reseptör antagonistlerinin primer farmakolojisi ve/veya lokal tahrişlerle bağlantılı olanlardır.

#### Üreme toksikolojisi:

Umeklidinyum bromür, sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda subkütan 180 mikrogram/kg/gün (EAA'ya göre insanın 62,5 mikrogram umeklidinyuma klinik maruziyetinin yaklaşık 80 katı) umeklidinyum verilen pre ve post natal çalışma, annede azalmış vücut ağırlığı artışı ve besin tüketimi ile sonuçlanmıştır ve yavrunun vücut ağırlığı süttten kesilme öncesi dönemde hafifçe azalmıştır.

## **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.

Alüminyum kutu açıldıktan sonraki raf ömrü: İçinde bulunduğu alüminyum kutudan çıkarıldıktan sonra 30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 haftadır.

İnhaler alüminyum kutudan çıkarılır çıkarılmaz etiketi üzerinde bulunan boşluğa inhallerin son kullanma tarihi yazılır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

İnhalleri nemden korumak için kapalı alüminyum kutu içinde muhafaza ediniz ve ancak ilk kez kullanmaya başlayacağınız zaman alüminyum kutuyu açıp inhallerinizi içinden çıkarınız.

Alüminyum kutu açıldıktan sonra inhaler en fazla 6 hafta kullanılabilir. İnhaler alüminyum kutudan çıkarılır çıkarılmaz etiketi üzerinde bulunan boşluğa inhallerin son kullanma tarihi yazılır.

İnhallerin son kullanma tarihi alüminyum kutunun açılmasından sonra 6 haftadır. Etiket üzerine yazılan son kullanma tarihinden sonra inhaler kullanılmamalıdır. Folyo alüminyum kutu açıldıktan sonra atılabilir.

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

INCRUSE ELLIPTA; nem çekici paket içeren bir alüminyum kutu içerisinde ambalajlanmış olan, açık gri renkli bir gövde, soluk yeşil renkli bir inhaler kapağı ve bir doz sayacından oluşmaktadır. Alüminyum kutu, sıyrılarak açılan bir folyo kapak ile kapatılmıştır.

Ticari takdim şekilleri: 7 ve 30 dozluk tekli ambalaj ve 3x30 dozluk çoklu ambalaj.

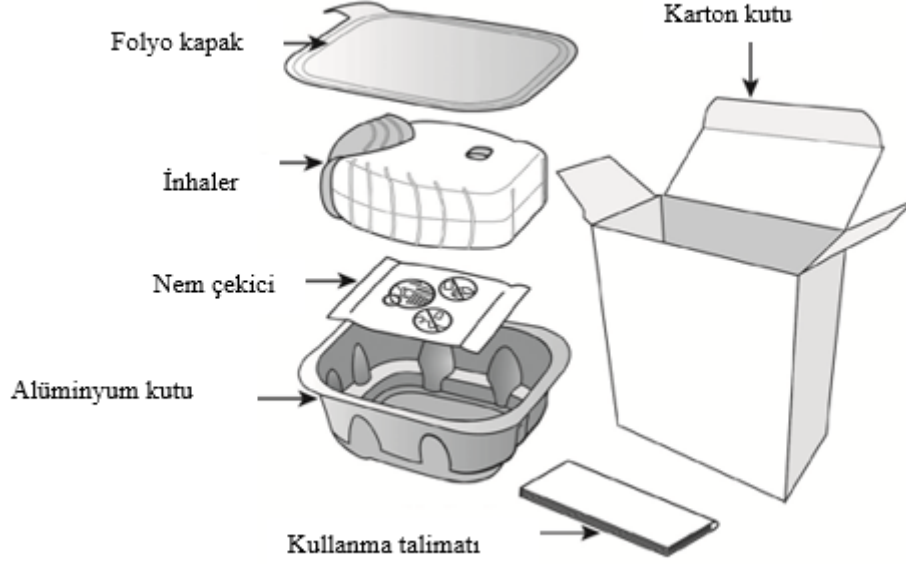
### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

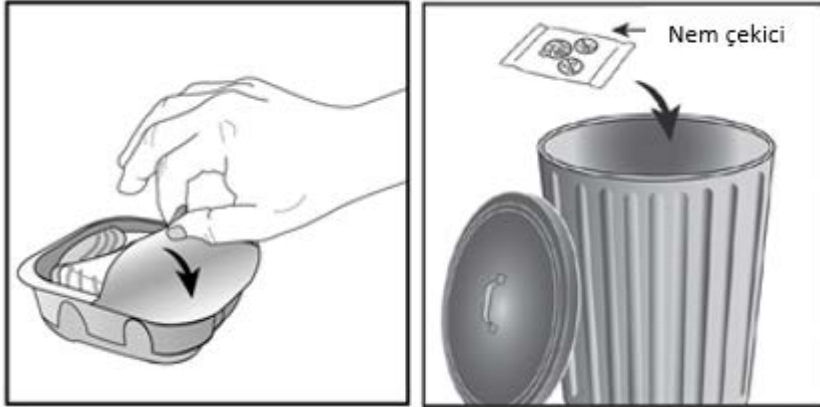
**Kullanma Talimatı:**

INCRUSE ELLIPTA ilk kullanılmaya başlandığında düzgün çalıştığının kontrol edilmesi ve özel bir yöntemle kullanıma hazırlanması gerekmektedir. Sadece aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır.

INCRUSE ELLIPTA ambalajı aşağıdaki içeriklerden oluşur:



İnhaler, nemi azaltmak için **nem çekici** bir paket içeren alüminyum kutuda paketlenmiştir. **Yeni inhale kullanıma başlanana dek folyo kapak açılmamalıdır.** Alüminyum kutunun kapağı açıldıktan sonra nem çekici atılmalıdır; yutulmamalı veya teneffüs edilmemelidir. Alüminyum kutu açıldıktan sonra kutu ve folyo kapak atılmalıdır.



İnhaler alüminyum kutudan çıkarıldığında “kapalı” pozisyonda olacaktır. **Bir doz ilaç inhale etmeye hazır olana kadar inhale açılmamalıdır.** Alüminyum kutu açıldıktan sonra atılabilir. İnhalerin son kullanma tarihi etiketindeki boşluğa yazılmalıdır. İnhalerin son kullanma tarihi alüminyum kutunun açılmasından sonra 6 haftadır. Son kullanma tarihinden sonra inhale kullanılmamalıdır.

## **İnhaleleri kullanmaya başlamadan önce aşağıdaki talimatları okuyunuz.**

Aşağıda verilen inhaler kullanma talimatları 30 dozluk veya 7 dozluk inhaler için kullanılabilir.

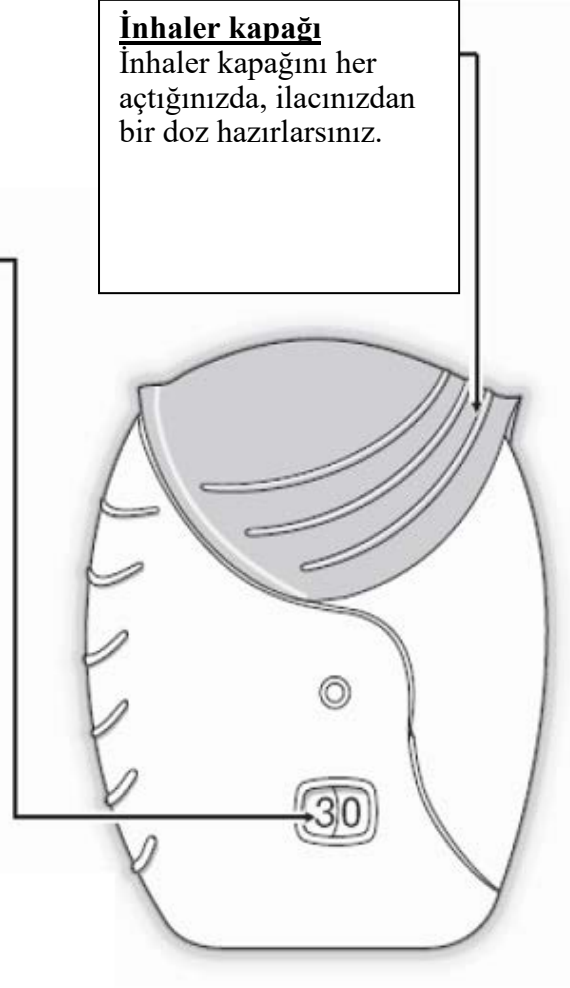
- **Eğer ilacı inhale etmeden kapağı açıp kapatarsanız, bir doz harcanmış olur.** Harcanan doz inhalerin içerisinde güvenle tutulur fakat artık kullanılamaz. Bir inhalasyonda yanlışlıkla ilave ilaç veya çift doz almak mümkün değildir.

### **Doz sayacı**

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

### **İnhaleler kapağı**

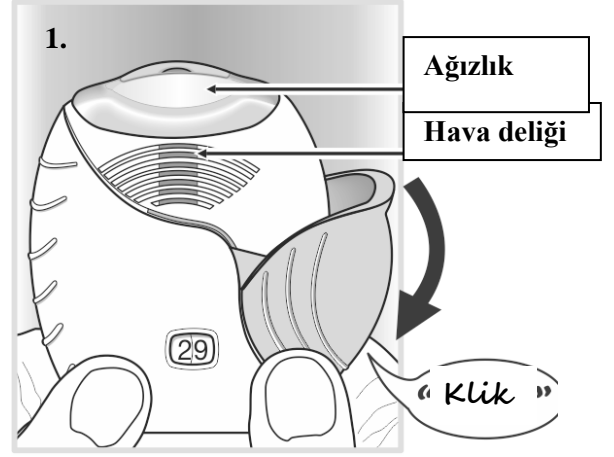
İnhaleler kapağını her açtığınızda, ilacınızdan bir doz hazırlarsınız.



## Kullanım basamakları

### 1) Dozun hazırlanması

- Dozunuzu almaya hazır olana kadar inhaler kapağını açmayınız. İnhaleri sallamayınız.
- “Klik” sesini duyana kadar inhaler kapağını tamamen aşağı doğru kaydırınız.
- Artık ilacınızın inhale edilmeye hazırdır.
- Bunu teyit etmek için doz sayacından 1 doz azalır.
- Eğer “klik” sesini duyduğunuzda doz sayacı bir birim eksilmezse, inhaler dozu vermeyecektir. İnhaleriniz ile birlikte giderek eczacınıza danışınız.
- İnhaleri hiçbir zaman sallamayınız.



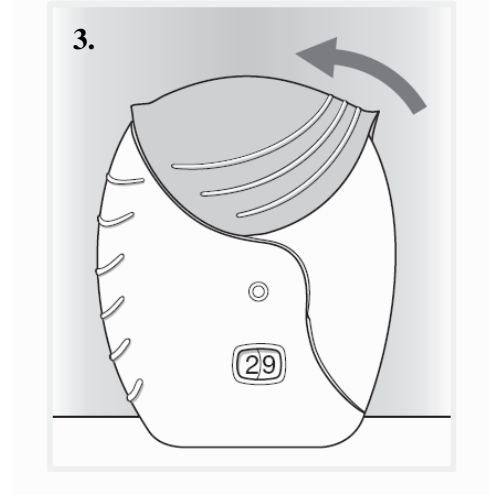
### 2) İlacınızın inhale edilmesi

- İnhaleri ağzınızdan uzakta tutarken mümkün olduğunca derin bir nefes veriniz. İnhalerin içine doğru nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınızın arasına yerleştirerek dudaklarınızı ağızlığın çevresinde sıkıca kapayınız. Hava çıkış deliğini parmaklarınızla engellemeyiniz.
- Uzun, devamlı ve derin bir nefes alınız. Bu nefesi tutabildiğiniz kadar tutunuz (en az 3-4 saniye).
- İnhaleri ağzınızdan uzaklaştırınız.
- Yavaş ve hafif bir nefes veriniz.
- İnhaleri doğru kullanıyor olsanız dahi ilacın tadını alamayabilirsiniz veya hissedemeyebilirsiniz.



### 3) İnhalerin kapatılması

- Ağızlığı temizlemek isterseniz, kapağı kapatmadan önce kuru bir kağıt mendil kullanınız.
- Kapağı gidebildiği kadar yukarı doğru, ağızlığı kapatacak şekilde, kaydırınız.



### 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

2017/576

### 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.08.2017  
Ruhsat yenileme tarihi: -

### 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ