

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 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 (65 mikrogram umeklidinyum bromüre eşdeğer) ve 22 mikrogram vilanterol (trifenatat olarak) içermektedir. Bu, kullanıma hazır 62,5 mikrogram umeklidinyum (74,2 mikrogram umeklidinyum bromüre eşdeğer) ve 25 mikrogram vilanterol (trifenatat olarak) dozuna karşılık gelmektedir.

Yardımcı madde:

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

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır inhalasyon tozu.

Kırmızı inhaler kapağı ve dahili bir doz sayacı olan açık gri inhaler. LAVENTAIR ELLIPTA, her biri beyaz bir toz içeren 30 dozluk iki adet blister şerit içermektedir. Blister şeritlerden biri her dozda 62,5 mikrogram umeklidinyum, diğeri her dozda 25 mikrogram vilanterol içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LAVENTAIR ELLIPTA, erişkin kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) görülen semptomların giderilmesine yönelik kontrol edici bir bronkodilatör tedavidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Önerilen doz günde bir defa LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram inhalasyondur.

LAVENTAIR ELLIPTA, bronkodilasyonu muhafaza etmek için her gün, günde bir kez, günün aynı saatinde uygulanmalıdır. Maksimum doz, günde bir defa LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram inhalasyondur.

Uygulama şekli:

LAVENTAIR ELLIPTA sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

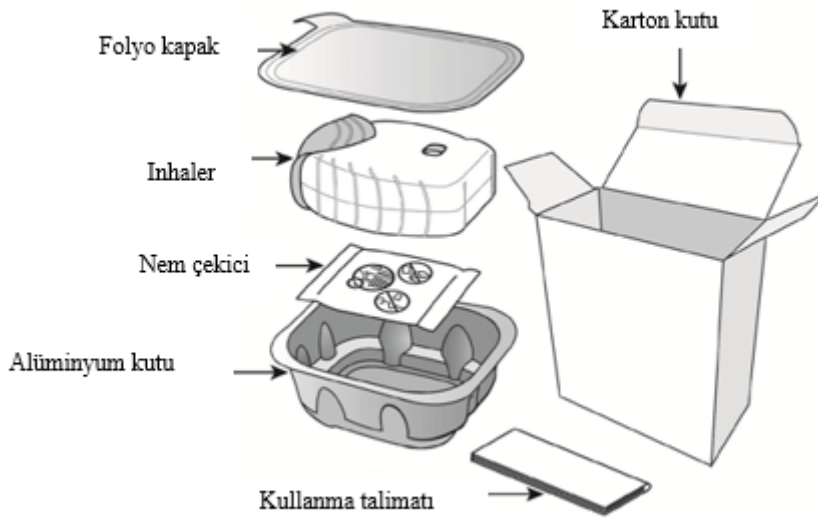
LAVENTAIR ELLIPTA her gün, günde bir kez, günün aynı saatinde uygulanmalıdır.

LAVENTAIR ELLIPTA tek dozluk kullanıma hazır inhalasyondur.

Kullanma Talimatı

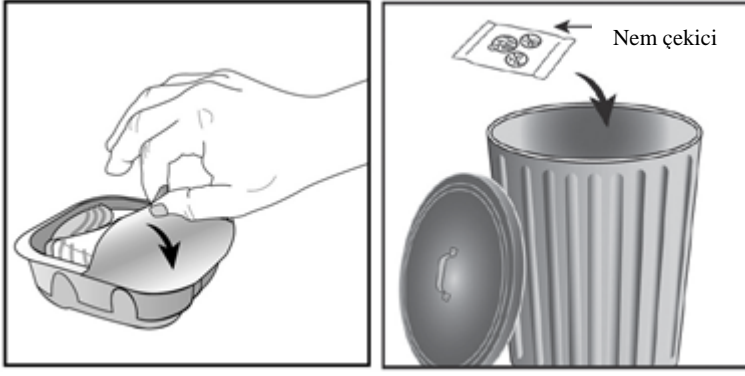
LAVENTAIR ELLIPTA ilk kez kullanılmaya başlanıldığında düzgün çalıştığının kontrol edilmesi ve özel bir yöntemle kullanıma hazırlanması gerekmemektedir. Sadece aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır.

LAVENTAIR ELLIPTA ambalajı aşağıdaki içeriklerden oluşur:



İnhaler, nemi azaltmak için nem çekici bir paket içeren alüminyum kutuda paketlenmiştir. Alüminyum kutunun kapağı açıldıktan sonra nem çekici paket atılmalıdır. Nem çekici paket açılmamalı, yutulmamalı veya teneffüs edilmemelidir. Dozu almaya hazır olana kadar alüminyum kutunun kapağı açılmamalıdır.

İnhaler alüminyum kutudan çıkarıldığında, “kapalı” pozisyonda olacaktır. İnhalerin son kullanma tarihi etiketindeki boşluğa yazılmalıdır. İnhalerin son kullanma tarihi alüminyum kutunun açılmasından sonra 6 haftadır. Son kullanma tarihinden sonra inhaler kullanılmamalıdır. Folyo kapak açıldıktan sonra atılabilir.



İnhaler kullanılmaya başlamadan önce aşağıdaki talimatlar okunmalıdır.

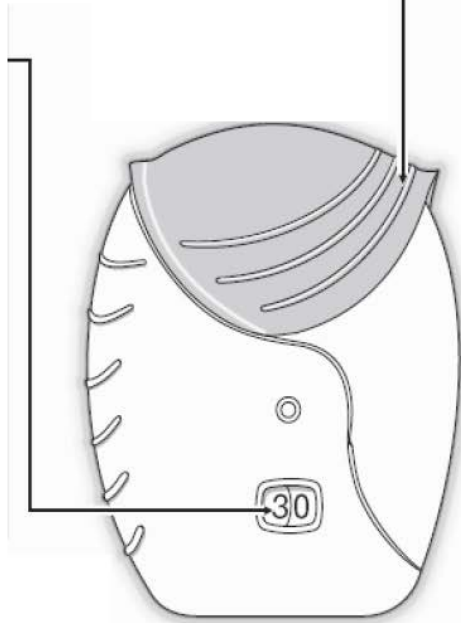
- **Eğer ilaç inhale edilmeden, inhale kapağı açılıp kapatılırsa, bir doz harcanmış olur.** Harcanan doz inhalelerin içerisinde güvenle tutulur fakat artık kullanılamaz. Bir inhaleasyonda yanlışlıkla ilave ilaç veya çift doz almak mümkün değildir.

Doz sayacı

- Bu sayacı, inhaleler içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.
- **İnhaleler kullanılmaya başlanmadan önce, tam olarak 30 dozu gösterir.**
- İnhaleler 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.** İnhaleler artık boştur.
- Eğer bundan sonra inhaleler kapağı açılırsa, doz sayacı yarı kırmızıdan tamamen kırmızıya dönecektir.

İnhaleler kapağı

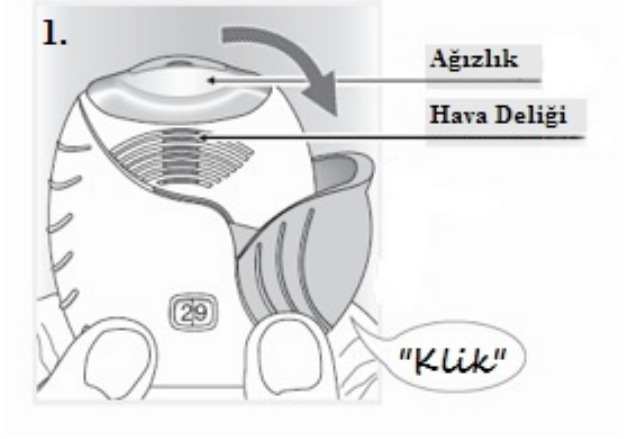
İnhaleler kapağı her açıldığında, ilaçtan bir doz hazırlanır.



Kullanım basamakları

1) Dozun hazırlanması

- Doz alınmaya hazır olana kadar inhaler kapağı açılmamalıdır. İnhaler sallanmamalıdır.
- “Klik” sesi duyulana kadar inhaler kapağı tamamen aşağı doğru kaydırılır.
- Artık ilaç inhale edilmeye hazırdır.
- Bunu teyit etmek için doz sayacından 1 doz azalır.
- Eğer “klik” sesi duyulduğunda doz sayacı bir birim eksilmezse, inhaler dozu vermeyecektir. Herhangi bir sorunuz olduğu takdirde inhalerinizi ile birlikte eczacınıza danışınız.
- İnhaler hiçbir zaman sallanmamalıdır.



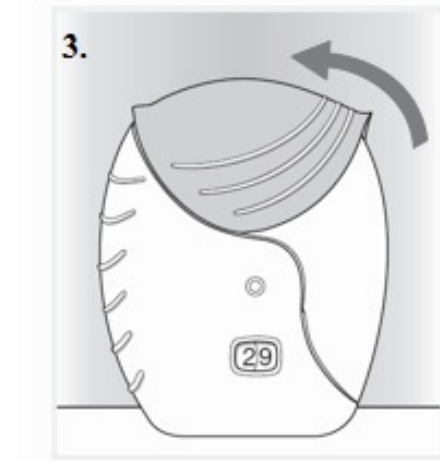
2) İlacın inhale edilmesi

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



3) İnhalerin kapatılması

- Ağızlık temizlenmek istenirse, inhaler kapağını kapatmadan önce kuru bir kağıt mendil kullanılır.
- İnhaler kapağı gidebildiği kadar yukarı doğru, ağızlığı kapayacak şekilde, kaydırılır.



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 LAVENTAIR ELLIPTA ile herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir ve dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

LAVENTAIR ELLIPTA'nın, endikasyonundan dolayı 18 yaşından küçük hastalarda kullanımı uygun değildir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

LAVENTAIR ELLIPTA,

- Şiddetli süt proteini alerjisi bulunan hastalarda,
- İçeriğinde 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

Umeklidinyum/vilanterolün astımlı hastalarda kullanımına ait çalışma bulunmadığından bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, umeklidinyum/vilanterolün uygulanması, yaşamı tehdit edebilecek paradoksal bronkospazma yol açabilir. Paradoksal bronkospazm oluşması halinde umeklidinyum/vilanterol ile tedavi derhal kesilmelidir ve gerekirse alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Akut kullanım için değildir.

Umeklidinyum/vilanterol bronkospazmın akut ataklarının tedavisi için endike değildir.

Hastalığın kötüleşmesi

Semptomları rahatlatmak için artan kısa etkili bronkodilatör kullanımı, kontrolün bozulduğunu göstermektedir. Umeklidinyum/vilanterol ile tedavi sırasında KOAH'ın kötüleşmesi durumunda, hastanın ve KOAH tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Umeklidinyum/vilanterol dahil muskarinik reseptör antagonistleri ve semptomimetik ajanların uygulanmasından sonra kardiyak aritmiler (ör. atriyal fibrilasyon ve taşikardi) gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Klinik olarak anlamlı kontrolsüz kardiyovasküler hastalığı olan hastalar klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. Dolayısıyla, umeklidinyum/vilanterol şiddetli kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Antimuskarinik aktivite

Antimuskarinik aktivitesine bağı olarak umeklidinyum/vilanterol, üriner retansiyonu veya dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipokalemi

Beta₂ adrenerjik agonistler, bazı hastalarda istenmeyen kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli olan anlamlı hipokalemi oluşturabilir. Serum potasyumundaki azalma genellikle geçicidir, takviye gerektirmez.

Umeklidinyum/vilanterol ile önerilen terapötik dozlarda yapılan klinik çalışmalarda hipokaleminin klinik olarak anlamlı etkisi görülmemiştir. Umeklidinyum/vilanterol, hipokalemiye neden olma potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Hiperglisemi

Beta₂ adrenerjik agonistler bazı hastalarda geçici hiperglisemiye neden olabilir.

Umeklidinyum/vilanterol ile önerilen terapötik dozlarda yapılan klinik çalışmalarda plazma glukozu üzerinde klinik olarak anlamlı etki görülmemiştir. Umeklidinyum/vilanterol ile tedaviye başlandığında plazma glukozu diyabetik hastalarda daha yakından takip edilmelidir.

Eşlik eden koşullar

Umeklidinyum/vilanterol, konvülsif bozuklukları veya tirotoksikozu olan hastalarda ve beta₂ adrenerjik agonistlere karşı alışılmadık duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta blokörler ile etkileşim:

Beta adrenerjik blokörler, vilanterol gibi beta₂ adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilirler. Kullanılmasını zorunlu kılan sebepler olmadıkça selektif veya selektif olmayan beta adrenerjik blokörlerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Metabolik ve taşıyıcı bazlı etkileşimler

Vilanterol, sitokrom P450 3A4'ün (CYP3A4) bir substratıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (ör. Ketokonazol, klaritromisin, itrakonazol, ritonavir, telitromisin) eşzamanlı uygulaması, vilanterolün metabolizmasını inhibe edebilir ve vilanterole sistemik maruziyeti arttırabilir. Ketokonazol (400 mg) ile birlikte uygulanması, ortalama vilanterol EAA_(0-t) ve C_{maks}'ı sırasıyla %65 ve %22 oranında arttırmıştır. Vilanterol maruziyetindeki artış; kalp hızı, kan potasyumu veya QT aralığı (Fridericia yöntemi kullanılarak düzeltilmiş olan) üzerindeki beta adrenerjik agonist ile ilgili sistemik etkiler ile ilişkilendirilmemiştir. Umeklidinyum/vilanterolü, ketokonazol ve bilinen diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygularken dikkatli olunması tavsiye edilmektedir, çünkü vilanterole sistemik maruziyetin artma potansiyeli bulunmaktadır, bu da istenmeyen etkilerin artışına sebep olabilir. Orta güçte bir CYP3A4 inhibitörü olan verapamil, vilanterolün farmakokinetiğini anlamlı bir şekilde etkilememiştir.

Umeklidinyum, sitokrom P450 2D6'nın (CYP2D6) bir substratıdır. Umeklidinyumun kararlı durum farmakokinetiği, CYP2D6 eksikliği olan (zayıf metabolize edenler) sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. 8 kat yüksek dozda, umeklidinyum EAA veya C_{maks} üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. 16 kat yüksek dozda, umeklidinyum EAA'da 1.3 kat artış gözlenmiştir ve umeklidinyum C_{maks} 'ı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, umeklidinyum/vilanterol CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte veya CYP2D6 eksikliği bulunan hastalara (zayıf metabolize edenler) uygulandığında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Hem umeklidinyum hem de vilanterol, P-glikoprotein taşıyıcısının (P-gp) substratlarıdır. Orta güçte P-gp inhibitörü verapamilin (günde bir kez 240 mg), umeklidinyum ve vilanterolün kararlı durum farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Verapamilin, umeklidinyum veya vilanterol C_{maks} 'ları üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Umeklidinyum EAA'da yaklaşık 1,4 kat artış gözlenmiş olup vilanterol EAA değeri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, umeklidinyum/vilanterol, P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Diğer antimuskarinikler ve sempatomimetikler

Umeklidinyum/vilanterolün diğer uzun etkili muskarinik agonistler, uzun etkili beta₂ adrenerjik agonistler veya bu iki ajandan herhangi birini içeren tıbbi ürünler ile eşzamanlı uygulanması çalışılmamıştır ve bu uygulama, bilinen inhale muskarinik antagonistler veya beta₂ adrenerjik agonistlerin istenmeyen etkilerini artırabileceğinden tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9).

Hipokalemi

Metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretikler ile eş zamanlı hipokalemik tedavi beta₂ adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkilerini artırabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

KOAH için kullanılan diğer tıbbi ürünler

Resmi *in vivo* ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına karşın, inhale umeklidinyum/vilanterol, kısa etkili sempatomimetik bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler de dahil olmak üzere diğer KOAH tıbbi 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

Umeklidinyum/vilanterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, vilanterolün uygulanmasından sonra üreme toksisitesi

göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Umeklidinyum/vilanterol gebelik döneminde, sadece anne için beklenen yararları fetüs için olası risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Umeklidinyum veya vilanterolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, anne sütünde diğer beta₂ adrenerjik agonistler tespit edilmiştir. Yeni doğana/bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya LAVENTAIR ELLIPTA tedavisinin kesilmesinden hangisinin yapılması gerektiği konusunda bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Umeklidinyum/vilanterolün insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Hayvan çalışmaları umeklidinyum veya vilanterolün fertilite üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Umeklidinyum/vilanterol'ün araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Umeklidinyum/vilanterol ile en sık rapor edilen istenmeyen etki nazofarenjit olmuştur (%9).

İstenmeyen etkilerin özeti

LAVENTAIR ELLIPTA'nın güvenlilik profili, KOAH'lı 6,855 hastanın dahil olduğu klinik geliştirme programında, umeklidinyum/vilanterol ve bileşenlerin her biriyle elde edilmiş güvenlilik deneyimine ve spontan raporlamaya dayanmaktadır.

Klinik geliştirme programı 24 hafta veya daha uzun süren Faz III klinik çalışmada günde bir kez umeklidinyum/vilanterol almış olan 2,354 hasta, 24 haftalık çalışmada 62,5/25 mcg'lık önerilen dozu almış olan 1,296 hasta, 24 haftalık bir çalışmada 125/25 mcg'lık yüksek dozu almış olan 832 hasta ve 12 aylık bir çalışmada 125/25 mcg dozunu almış 226 hatayı içermektedir.

Aşağıda verilen yan etkilere atanan frekanslar 24 haftalık beş çalışmanın entegrasyonundan ve 12 aylık güvenlilik çalışmasından gözlemlenen ham sıklık oranlarını içermektedir.

Aşağıda 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: İdrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, nazofarenjit, farenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntüyü içeren hipersensitivite reaksiyonları

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem ve ürtikeri içeren hipersensitivite reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor, disguzi

Göz hastalıkları

Seyrek: Glokom, bulanık görme, intraoküler basınç artışı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, idioventriküler ritim, taşikardi, supraventriküler ekstrasistoller, çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, orofarenjiyal ağrı

Yaygın olmayan: Disfoni

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Üriner retansiyon, disüri, mesane çıkışı obstrüksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptom ve belirtiler

Umeklidinyum/vilanterolün doz aşımında muhtemelen bireysel bileşenlerin etkilerinden kaynaklanan, bilinen inhale muskarinik antagonist istenmeyen etkiler (ör: ağız kuruluğu, görme bozuklukları ve taşikardi) ve diğer beta₂ adrenerjik agonistlerde doz aşımında görülen istenmeyen etkiler (ör. aritmiler, tremor, baş ağrısı, palpitasyonlar, bulantı, hiperglisemi ve hipokalemi) ile tutarlı belirti ve semptomlar görülecektir.

Tedavi

Eğer doz aşımı meydana gelirse, hastaya gerektiği şekilde uygun takip ile destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar, Antikolinergikler ile kombinasyon halinde adrenerjikler
ATC kodu: R03AL03

Etki mekanizması:

Umeklidinyum/vilanterol uzun etkili bir muskarinik reseptör antagonisti/uzun etkili beta₂ adrenerjik agonistinin (LAMA/LABA) inhalasyona yönelik bir kombinasyondur. İnhalasyonu takiben, her iki bileşen, solunum yollarına lokal olarak etki eder ve farklı mekanizmalarla bronkodilatasyon yaratır.

Umeklidinyum

Umeklidinyum uzun etkili bir muskarinik reseptör antagonistidir (ayrıca antikolinergik olarak da anılır). Muskarinik reseptör antagonisti olan, çoklu muskarinik kolinerjik reseptör alttürlerinde aktivite gösteren bir kuinükolidin türevidir. 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 alttüründe yavaş reversibilite ve *in vivo* uzun etki süresi gösterir.

Vilanterol

Vilanterol, selektif, uzun etkili bir beta₂ adrenerjik reseptör agonistidir (beta₂ adrenerjik agonisti). Vilanterol de dahil olmak üzere beta₂ adrenerjik agonist 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 hücreler olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık aracılarının salınmasının inhibe edilmesine neden olmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Faz III, 6 aylık çalışmalarda plaseboya kıyasla umeklidinyum/vilanterol, günde bir kez uygulamayı takiben 24 saatte akciğer fonksiyonunda (1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim [FEV₁] ile ölçüldüğü üzere), ilk dozun uygulanmasından sonra 15. dakikada belirginleşen (plaseboya kıyasla 112 ml iyileşme (p<0.001*)) klinik anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Plaseboya kıyasla doz uygulamasını takip eden ilk 6 saat içinde FEV₁'deki ortalama pik iyileşmeleri 24. haftada 224 ml'dir (p<0.001*). LAVENTAIR ELLIPTA etkisinde zaman içerisinde taşifilaksi kanıtına rastlanmamıştır.

* 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.

Kardiyak elektrofizyoloji

Umeklidinyum/vilanterolün QT aralığı üzerindeki etkisi 103 sağlıklı gönüllüde 10 gün boyunca günde bir kez 125/25 mikrogram veya 500/100 mikrogram (önerilen dozun sekiz katı umeklidinyum ve önerilen dozun dört katı vilanterol ile tek doz) umeklidinyum/vilanterol uygulamasını içeren plasebo ve aktif (moksifloksasin) kontrollü QT çalışmasında değerlendirilmiştir. QT aralığı uzamalarında başlangıca göre düzeltme sonrasında plaseboya göre maksimum ortalama fark (Fridericia yöntemi kullanılarak düzeltilmiş, QT_{cF}) umeklidinyum/vilanterol 125/25 mikrogram ile uygulamadan 10 dakika sonra 4.3 (%90 CI=2.2 ila 6.4) milisaniye ve umeklidinyum/vilanterol 500/100 mikrogram ile uygulamadan 30 saniye sonra 8.2 (%90 CI=6.2 ila 10.2) milisaniyedir. Bu nedenle umeklidinyum/vilanterol 125/25 mikrogram ile QT aralığı uzamaları ile ilişkili klinik ilgiye sahip pro-aritmik potansiyel gözlenmemiştir.

Kalp hızında doza bağımlı bir artış da gözlenmiştir. Kalp hızında başlangıca göre düzeltme sonrasında plaseboya kıyasla maksimum ortalama fark umeklidinyum/vilanterol 125/25 mikrogram ve 500/1000 mikrogram uygulamasından 10 dakika sonra sırasıyla 8.4 (%90 CI = 7.0 ila 9.8) atım/dakika ve 20.3 (%90 CI = 18.9 ila 21.7) atım/dakikadır.

Ayrıca, 6 aylık bir çalışmada günde bir kez umeklidinyum/vilanterol 62,5/25 mikrogram ile tedavi edilen KOAH'lı 53 hastada veya 6 aylık bir başka çalışmada günde bir kez umeklidinyum/vilanterol 125/25 mikrogram alan ilave 55 hastada ve 12 aylık bir çalışmada günde bir kez 125/25 mikrogram alan 226 hastada 24 saatlik Holter takibinde kardiyak ritim üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir.

Klinik etkililik

Günde bir kez uygulanan umeklidinyum/vilanterolün klinik etkililiği klinik KOAH tanısı almış 6,835 yetişkin hastada yürütülen sekiz Faz III klinik çalışmada değerlendirilmiştir; 6 aylık çalışmalardan 5,618 hasta (iki plasebo kontrollü ve üç aktif [tiotropium]-komparatör kontrollü), iki 3 aylık egzersiz dayanımı/akciğer fonksiyonu çalışmalarından 655 hasta ve 12 aylık destekleyici bir çalışmadan 562 hasta.

Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler

LAVENTAIR ELLIPTA çeşitli çalışmalarda akciğer fonksiyonunda iyileşmeler (dip FEV₁'de başlangıca göre değişiklik olarak tanımlanan) göstermiştir. 6 aylık bir Faz III çalışmasında, LAVENTAIR ELLIPTA 24. haftada plaseboya ve her bir monoterapi bileşeni tedavi koluna kıyasla dip FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Ayrıca, LAVENTAIR ELLIPTA üç adet 6 aylık aktif kontrollü çalışmanın ikisinde dip FEV₁'de tiotropiyuma kıyasla klinik olarak önemli ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ve üçüncü aktif komparatörlü çalışmada tiotropiyuma kıyasla sayısal olarak daha fazla iyileşmeler göstermiştir (bkz. Tablo 1). Bronkodilatör etkisinde zaman içerisinde bir azalma görülmemiştir.

Semptomatik sonuçlar

Nefes Darlığı:

LAVENTAIR ELLIPTA plaseboya kıyasla 24. haftada TDI fokal skorunda (kritik ikincil sonlanım noktası) artış ile değerlendirilen nefes darlığında istatistiksel olarak ve klinik olarak

anamlı azalma göstermiştir (bkz. Tablo 1). Her bir monoterapi bileşeni ve tiotropiuma kıyasla TDI fokal skorundaki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı değildir (bkz. Tablo 1).

24. haftada TDI fokal skorunda en az 1 ünitelik minimum klinik önemli fark (MCID) ile yanıt veren hasta oranı plaseboya (%41) ve her bir monoterapi bileşenine (umeklidinyum için %53 ve vilanterol için %51) kıyasla LAVENTAIR ELLIPTA için daha yüksektir (%58).

Sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesi:

LAVENTAIR ELLIPTA aynı zamanda St. George Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak ölçülen sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesinde plasebo ve her bir monoterapi bileşenine kıyasla 24. haftada SGRQ toplam skorundaki azalma ile kanıtlanan bir iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 1). LAVENTAIR ELLIPTA üç aktif kontrollü çalışmanın birinde tiotropiuma kıyasla SGRQ toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (bkz. Tablo 1).

24. haftada SGRQ skorunda en az MCID (başlangıca göre 4 birimlik bir azalma olarak tanımlanan) ile yanıt veren hasta oranı plasebo (%34) ve her bir monoterapi bileşenine (umeklidinyum için %44 ve vilanterol için %48) kıyasla LAVENTAIR ELLIPTA için daha yüksektir (%49). Bir aktif komparatör çalışmasında, LAVENTAIR ELLIPTA kullanan daha yüksek bir hasta yüzdesi tiotropiuma (%46) kıyasla 24. haftada SGRQ skorunda klinik olarak anlamlı bir iyileşme (%53) ile yanıt vermiştir. Diğer iki aktif komparatörlü çalışmada, benzer bir hasta oranı LAVENTAIR ELLIPTA ve tiotropium ile en az MCID elde edilmiştir; LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram için %49 ve %54 ve tiotropium için %52 ve %55.

Kurtarıcı ilaç kullanımı

LAVENTAIR ELLIPTA, plasebo ve umeklidinyuma kıyasla salbutamol ile kurtarıcı ilaç kullanımını 1-24 hafta boyunca azaltmıştır (bkz. Tablo 1) ve başlangıca göre kurtarıcı ilaç kullanımının gerekmediği gün oranında artış sağlamıştır (ortalama %11.1); plaseboda ise bu oranda başlangıca göre azalma gözlenmiştir (ortalama %0.9).

Üç adet 6 aylık aktif komparatör kontrollü çalışmada, LAVENTAIR ELLIPTA tiotropiuma kıyasla salbutamol ile kurtarıcı ilaç kullanımını azaltmıştır ve çalışmaların ikisinde bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (bkz. Tablo 1). LAVENTAIR ELLIPTA aynı zamanda üç çalışmanın tümünde kurtarıcı ilaç kullanımının gerekmediği gün oranında tiotropiuma kıyasla (ortalama %11.7 ila %13.4 aralığı içinde) başlangıca göre yüksek bir artış göstermiştir (ortalama %17.6 ila %21.5 aralığı içinde).

Tablo 1. 24. Haftada akciğer fonksiyonu, semptomatik ve sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesi bulguları

| LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mcg ile tedavi kıyaslamaları | Tedavi farkı ¹ (%95 güven aralıkları, p-değeri) | | | |
|--|--|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| | Dip FEV ₁ (ml) | TDI Fokal Skoru | SGRQ Toplam Skoru | Kurtarıcı ilaç kullanımı ³ |
| LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) karşısında | 167 (128, 207) <0.001 | 1.2 (0.7,1.7) <0.001 | -5.51 (-7.88, -3.13) <0.001* | -0.8 (-1.3,-0.3) 0.001* |

| | | | | |
|---|----------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|
| plasebo (N = 280) | | | | |
| LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) karşılaştırılarda umeklidinyum 62,5 mcg (N = 418) | 52 (17, 87) 0.004 | 0.3 (-0.2, 0.7) 0.244 | -0.82 (-2.90, 1.27) 0.441 | -0.6 (-1.0, -0.1) 0.014* |
| LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) karşılaştırılarda vilanterol 25 mcg (N = 421) | 95 (60, 130) <0.001 | 0.4 (-0.1, 0.8) 0.117 | -0.32 (-2.41, 1.78) 0.767 | 0.1 (-0.3, 0.5) 0.675 |
| LAVENTAIR ELLIPTA (N = 454) karşılaştırılarda tiotropium 18 mcg (N = 451) (Çalışma ZEP117115) | 112 (81, 144) <0.001 | n/e | -2.10 (-3.61, -0.59) 0.006 | -0.5 (-0.7, -0.2) <0.001 |
| LAVENTAIR ELLIPTA (N = 207) karşılaştırılarda tiotropium 18 mcg (N = 203) (Çalışma DB2113360) | 90 (39, 141) <0.001 | 0.1 ² (-0.4, 0.5) 0.817 | 0.75 (-2.12, 3.63) 0.607 | -0.7 (-1.2, -0.1) 0.022 |
| LAVENTAIR ELLIPTA (N = 217) karşılaştırılarda tiotropium 18 mcg (N = 215) (Çalışma DB2113374) | 60 (10, 109) 0.018* | | -0.17 (-2.85, 2.52) 0.904 | -0.6 (-1.2, 0.0) 0.069 |

N = Tedavi amaçlı popülasyon cinsinden sayı

mcg = mikrogram

n/e = değerlendirilmemiştir

1. En küçük kareler ortalaması

2. Çalışma DB2113360 ve Çalışma DB2113374'ten birleştirilmiş veriler

3. 1-24. haftada günde ortalama püskürtme sayısındaki fark

24 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada ve üç 24 haftalık aktif kontrollü çalışmanın ikisinde daha yüksek bir umeklidinyum/vilanterol (125/25 mikrogram) dozu ayrıca araştırılmıştır. Bulgular LAVENTAIR ELLIPTA dozu için olana benzerdir ve LAVENTAIR ELLIPTA etkililiği için ilave destekleyici kanıt sağlamıştır.

KOAH alevlenmeleri

LAVENTAIR ELLIPTA, KOAH alevlenme riskini plaseboya kıyasla %50 (ilk alevlenmeye kadar geçen süre analizine dayalı olarak: Tehlike Oranı (HR) 0.5, p=0.004*); umeklidinyuma kıyasla %20 (HR 0.8, p=0.391) ve vilanterole kıyasla %30 (HR 0.7, p=0.121) azaltmıştır. Üç aktif komparatörlü çalışmadan, tiotropiuma kıyasla KOAH alevlenmesi riski bir çalışmada

* 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.

%50 azalmıştır (HR 0.5, p=0.044) ve iki çalışmada %20 ve %90 artmıştır (HE 1.2, p=0.709 ve HR 1.9, p=0.062). Bu çalışmalar özellikle tedavilerin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için tasarlanmamış olup, hastalar bir alevlenme görülürse çalışmadan çekilmiştir.

Egzersiz dayanıklılığı ve akciğer hacimleri

LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram, hiperenflasyon (fonksiyonel rezidüel kapasite [FRC] > %120) görülen yetişkin KOAH hastalarında yürütülen bir çalışmada (ikincisinde değil) dayanıklılık mekik yürüme testi (ESWT) ile değerlendirildiği üzere plaseboya kıyasla egzersiz dayanıklılık süresini iyileştirmiş ve her iki çalışmada plaseboya kıyasla akciğer hacmi ölçümlerini iyileştirmiştir. İlk çalışmada, LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram 12. haftada dozun uygulamasından 3 saat sonra elde edilen egzersiz dayanıklılık süresinde (EET) plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve klinik ile ilişkili iyileşme (45 ila 85 saniye arasında minimum klinik olarak önemli farka (MCID) dayalı olarak) göstermiştir (69.4 saniye [p=0.003]). Plaseboya kıyasla EET'deki iyileşme 2. günde görülmüş ve 6. hafta ve 12. haftada devam etmiştir. İkinci çalışmada, LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram ve plasebo arasında EET açısından tedavi farkı 12. haftada 21.9 saniyedir (p=0.234).

LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram aynı zamanda ilk çalışmada 12. haftada dip değerinde ve doz sonrası 3. saatte akciğer hacmi ölçümlerinde başlangıca göre değişiklik açısından plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (inspiratuar kapasite: sırasıyla 237 ml ve 316 ml, rezidüel hacim: -466 ml ve -643 ml ve fonksiyonel rezidüel kapasite: -351 ml ve -522 ml; tümü p<0.001).

İkinci çalışmada, LAVENTAIR ELLIPTA 62,5/25 mikrogram 12. haftada dip değerinde ve doz sonrası 3. saatte akciğer hacmi ölçümlerinde başlangıca göre değişiklik açısından plaseboya kıyasla iyileşmeler göstermiştir (inspiratuar kapasite: sırasıyla 198 ml ve 238 ml, rezidüel hacim: -295 ml ve -351 ml ve fonksiyonel rezidüel kapasite: -238 ml ve -302 ml; tümü p<0.001*).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Umeklidinyum ve vilanterol inhalasyon yoluyla birlikte uygulandığında, her bir bileşenin farmakokinetiği her bir etkin madde ayrı ayrı uygulandığında gözleneneye benzerdi. Dolayısıyla, farmakokinetik amaçlar için her bir bileşen bağımsız olarak düşünülebilir.

Emilim

Umeklidinyum

Umeklidinyumun sağlıklı gönüllülere inhale edilerek uygulanmasını takiben, C_{maks} 5-15 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, 1,5-1,8 katı birikim ile 7-10 gün arasında elde edilmiştir.

* 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.

Vilanterol

Vilanterolün sağlıklı gönüllülere inhale edilerek uygulanmasını takiben, C_{maks} 5-15 dakikada oluşmuştur. İn hale vilanterolün mutlak biyoyararlanımı oral emilimden gelen önemsiz düzeyde katkı ile %27'dir. İn hale vilanterolün yinelenen dozlarını takiben, kararlı durum, 2,4 katı birikim ile 6 gün içinde elde edilmiştir.

Dağılım

Umeklidinyum

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

Vilanterol

Sağlıklı gönüllülere yapılan intravenöz uygulamayı takiben, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 165 litredir. İnsan plazmasındaki in vitro plazma proteinine bağlanma oranı ortalama %94'tür.

Biyotransformasyon

Umeklidinyum

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

Vilanterol

İn vitro çalışmalar, vilanterolün daha çok sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini ve P-gp transporteri için bir substrat olduğunu göstermiştir. Primer metabolik yollar, anlamlı olarak düşük beta₁ ve beta₂ adrenerjik agonist aktivitesi olan bir dizi metabolite O-dealkilasyondur. İnsanlarda radyoaktif işaretli madde ile yapılan oral vilanterol uygulamasını takiben plazma metabolik profilleri, yüksek ilk geçiş metabolizması ile tutarlıdır. Sistemik metabolit maruziyeti düşüktür.

Eliminasyon

Umeklidinyum

İntravenöz uygulamayı takiben plazma klirensi 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, 168. saatte uygulanan radyoaktif işaretli dozun %22'sine (geri kazanılan radyoaktivitenin %27'si) karşılık gelmektedir. İntravenöz dozlamı 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 plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 19 saat olup ilacın %3'ü ila %4'ü kararlı durumda idrarda değişmeden atılmıştır.

Vilanterol

İntravenöz uygulamayı takiben vilanterolün plazma klirensi 108 litre/saattir. Radyoaktif işaretli vilanterolün oral uygulamasını takiben, kütle dengesi, radyoaktif işaretin %70'inin idrarda ve %30'unun dışkıda olduğunu göstermiştir. vilanterolün primer eliminasyonu, metabolizmayı takiben idrar ve dışkıda metabolitelerin atılımı ile gerçekleştirilmiştir. 10 gün boyunca inhale dozlamı dakiben vilanterol plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 11 saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, önerilen dozun iki katı umeklidinyum ve önerilen dozda vilanterol içeren umeklidinyum/vilanterol uygulamasından sonra sistemik umeklidinyum ya da vilanterol maruziyetinde 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 düzeyde karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Class B) bulunan hastalarda, önerilen dozun iki katı umeklidinyum ve önerilen dozda vilanterol içeren umeklidinyum/vilanterol uygulamasından sonra sistemik umeklidinyum ya da vilanterol maruziyetinde herhangi bir artış olduğuna (C_{maks} ve EAA) ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında değişen protein bağlanma profili görüldüğüne dair herhangi bir kanıt mevcut değildir. Umeklidinyum/vilanterol, 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 ya da vilanterol için herhangi bir doz ayarlaması gerekmediğini göstermiştir. 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

Tek başlarına ve kombinasyon halinde umeklidinyum ve vilanterol ile yapılan klinik dışı çalışmalarda, bulgular tipik olarak, sırasıyla muskarinik reseptör antagonisti ya da beta₂ adrenerjik agonistlerin primer farmakolojisi ve/veya lokal tahriş ile ilişkilendirilmiştir. Aşağıdaki ifadeler her bir bileşene ilişkin gerçekleştirilmiş olan çalışmaları yansıtmaktadır.

Genotoksisite ve karsinogenisite:

Umeklidinyum standart çalışmalarda genotoksik değilken EAA'ya göre, umeklidinyum 62,5 mikrogramın insan klinik maruziyetinin sırasıyla ≥ 26 ya da ≥ 22 katı maruziyet düzeylerinde

farelerde ya da sıçanlarda gerçekleştirilen yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında da karsinojenik olmadığı görülmüştür.

Genetik toksisite çalışmalarında vilanterol (alfa-fenilsinamat olarak) ve trifenilasetik asit genotoksik değildi ve bu da vilanterolün insanlar için genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer beta₂ adrenerjik agonistlere yönelik bulgularla tutarlı olarak, yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında vilanterol, dişi sıçan ve fare üreme yolunda ve sıçan hipofiz bezinde proliferatif etkilere yol açmıştır. EAA'ya dayanarak, vilanterol 25 mikrogramın insan klinik maruziyetinin sırasıyla 0,5 ya da 13 katı maruziyet düzeylerinde sıçanlarda ya da farelerde görülen tümör insidansında herhangi bir artış olmamıştır.

Üreme toksisitesi:

Umeklidinyum sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik olmamıştır. 180 mikrogram/kg/gün (EAA'ya göre insanın 62,5 mikrogram umeklidinyuma klinik maruziyetinin yaklaşık 80 katı) dozu verilen annelerde yapılan bir pre ve post natal çalışmada, sıçanlara yapılan subkütan umeklidinyum uygulaması, annede daha düşük vücut ağırlığı artışı ve besin tüketimi ile sonuçlanmıştır ve yavrunun vücut ağırlığını süttten kesmeden önce hafifçe azaltmıştır.

Vilanterol, sıçanlarda teratojenik özellik göstermemiştir. Tavşanlarda yapılan inhalasyon çalışmalarında, vilanterol, EAA'ya göre klinik insan maruziyetinin 6 katında diğer beta₂ adrenerjik agonistler ile görülenlere benzer etkiler yaratmıştır (yarık damak, göz kapağında açılma, sternebral füzyon ve ekstremite fleksürü/malrotasyon). Vilanterol 25 mikrogram subkütan olarak verildiğinde, EAA'ya dayalı klinik insan maruziyetinin 36 katında hiçbir etki görülmemiştir.

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 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 hafta.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

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

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

Plastik inhaler, nem çekici paket içeren bir alüminyum kutu içerisinde paketlenmiş olan açık gri renkli bir gövde, kırmızı renkli inhaler kapağı ve bir doz sayacından oluşmaktadır. Alüminyum kutu, sıyrılabilen bir folyo kapak ile kapatılmıştır. İnhalerde 30 dozluk kullanıma hazır blisterden oluşan, her biri beyaz bir toz içeren iki alüminyum folyo şerit bulunmaktadır.

Ticari takdim şekilleri: 30 dozluk tekli ambalaj ve 3 x 30 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 Yönetmeği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biovesta İlaçları Limited Şirketi
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok Kat 4 34394 1. Levent/İstanbul
Tel No. : 0212 – 339 48 00
Fax No.: 0212 – 339 48 01

8. RUHSAT NUMARASI

2015/202

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 15.06.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ