

Rx

TRELEGY ELLIPTA

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

THÀNH PHẦN DƯỢC CHẤT:

Mỗi liều chứa phồng thích chứa 100 microgam (mcg) fluticasone furoate; 62,5 mcg umeclidinium (tương đương với 74,2 mcg umeclidinium bromide) và 25 mcg vilanterol (dạng trifenate).

Liều này tương ứng với liều phồng thích (liều đi ra khỏi đầu ngậm của dụng cụ hít) chứa 92 mcg fluticasone furoate, 55 mcg umeclidinium (tương đương với 65 mcg umeclidinium bromide) và 22 mcg vilanterol (dạng trifenate).

THÀNH PHẦN TÁ DƯỢC:

Lactose monohydrate (chứa protein sữa, xem *Chống chỉ định*) 25 mg lactose monohydrate trong mỗi liều.

Magnesium stearate.

DẠNG BẢO CHẾ

Thuốc bột hít phân liều.

THÔNG TIN LÂM SÀNG

CHỈ ĐỊNH

Trelegy Ellipta được chỉ định trong điều trị duy trì để phòng ngừa và làm giảm các triệu chứng có liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều lượng

Trelegy Ellipta chỉ dùng để hít qua miệng. Trelegy Ellipta nên dùng 1 lần mỗi ngày, vào cùng một thời điểm cố định buổi sáng hoặc buổi tối.

Sau khi hít thuốc, bệnh nhân nên súc miệng với nước và không được nuốt.

Người lớn

Liều được khuyến cáo và tối đa là một liều hít Trelegy Ellipta 100/62,5/25 mcg, 1 lần/ngày.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Dựa vào chỉ định của sản phẩm, việc sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi là không phù hợp.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân trên 65 tuổi (xem *Dược động học*).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận (xem *Dược động học*).

Suy gan

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan do có nhiều nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn toàn thân liên quan đến corticosteroid.

Đối với những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng, liều tối đa là một liều hít Trelegy Ellipta 100/62,5/25 mcg (xem *Cảnh báo và Thận trọng*, *Dược động học*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Trelegy Ellipta cho các bệnh nhân dị ứng nặng với protein-sữa hoặc đã biết quá mẫn với fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đợt kịch phát

Trelegy Ellipta không nên được sử dụng để điều trị đợt kịch phát cấp tính COPD mà cần được điều trị bằng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn.

Việc gia tăng sử dụng các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn để làm giảm các triệu chứng cho thấy tình trạng kiểm soát bệnh đang xấu đi và bệnh nhân nên đến bác sĩ để kiểm tra.

Bệnh nhân không nên ngừng điều trị với Trelegy Ellipta mà không có sự giám sát của bác sĩ do các triệu chứng có thể tái phát sau khi ngừng thuốc.

Cơ thất phế quản nghịch lý

Cũng như các liệu pháp đường hít khác, cơ thất phế quản nghịch lý có thể xảy ra kèm theo tăng ngay lập tức khô khè sau dùng thuốc và có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân. Nên ngừng điều trị bằng Trelegy Ellipta ngay, bệnh nhân nên được đánh giá và dùng các liệu pháp thay thế nếu cần.

Các tác động trên tim mạch

Các tác động trên tim mạch, ví dụ loạn nhịp tim như rung nhĩ và nhịp tim nhanh, có thể thấy sau khi dùng các thuốc đối kháng thụ thể muscarinic hoặc các thuốc kích thích thần kinh giao cảm, bao gồm lần lượt là umeclidinium hoặc vilanterol. Do đó, Trelegy Ellipta nên được dùng thận trọng cho các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch không ổn định hoặc đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân suy gan

Các bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng đang điều trị bằng Trelegy Ellipta 100/62,5/25 mcg nên được theo dõi các phản ứng bất lợi toàn thân liên quan đến corticosteroid (xem *Liều lượng và cách dùng*, *Dược động học*).

Tác động toàn thân của corticosteroid

đối các phản ứng bất lợi toàn thân liên quan đến corticosteroid (xem *Liều lượng và cách dùng, Dược động học*).

Tác động toàn thân của corticosteroid

Các tác động toàn thân có thể xảy ra với bất kỳ corticosteroid dạng hít nào, đặc biệt khi dùng liều cao trong thời gian dài. Các tác động này xảy ra ít hơn rất nhiều so với corticosteroid đường uống. Các tác động toàn thân có thể gồm: ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận, làm giảm mật độ khoáng của xương, đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp và bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch (central serous chorioretinopathy - CSCR). Cũng như tất cả các thuốc chứa corticosteroid, Trelegy Ellipta nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân bị lao phổi, hoặc các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn mạn tính hoặc nhiễm khuẩn chưa được điều trị.

Hoạt tính kháng muscarinic

Do hoạt tính kháng muscarinic của thuốc, Trelegy Ellipta nên được sử dụng thận trọng cho các bệnh nhân bị bệnh glôcôm góc đóng hoặc bi tiểu.

Viêm phổi

Tương tự như tác dụng chung đã biết của nhóm thuốc corticosteroid dạng hít, biến cố viêm phổi (bao gồm cả viêm phổi dẫn đến nhập viện) đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân COPD sử dụng Trelegy Ellipta. Trong một số trường hợp, tử vong do viêm phổi đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc chứa fluticasone furoate – corticoid dạng hít, trong đó có Trelegy Ellipta (Xem *Tác dụng không mong muốn*). Bác sĩ nên tiếp tục cảnh giác về khả năng tiến triển của viêm phổi trên những bệnh nhân COPD, vì các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi trùng lặp với các dấu hiệu của đợt kịch phát COPD. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở những bệnh nhân COPD có sử dụng thuốc chứa corticosteroid dạng hít bao gồm những người đang hút thuốc, những bệnh nhân có tiền sử viêm phổi, bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể thấp và bệnh nhân mắc COPD nặng. Những yếu tố này cần được xem xét khi kê đơn Trelegy Ellipta và cần đánh giá lại việc điều trị khi viêm phổi xảy ra.

Tá dược

Nếu được bác sĩ thông báo rằng bạn bị rối loạn dung nạp với một số loại đường, liên hệ với bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này.

Trelegy Ellipta có chứa lactose, không nên sử dụng thuốc này cho bệnh nhân mắc rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose như thiếu hụt men lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ KHI DÙNG THUỐC

TƯƠNG TÁC

Hầu như không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng gây ra bởi fluticasone furoate, umecclidinium hay vilanterol ở các liều dùng trên lâm sàng do sau khi hít nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương thấp.

Tương tác với các thuốc chẹn beta

Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm suy yếu hoặc đối kháng tác dụng của các chất chủ vận beta₂-adrenergic, ví dụ vilanterol. Nếu phải chỉ định các thuốc chẹn beta, nên cân nhắc sử dụng thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim; tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn beta chọn lọc và không chọn lọc.

Tương tác với các chất ức chế CYP3A4

Fluticasone furoate và vilanterol, cả hai thành phần của Trelegy Ellipta, đều bị đào thải nhanh bằng cách chuyển hóa bước đầu rộng rãi qua trung gian bởi enzym CYP3A4 ở gan.

Cần thận trọng khi dùng phối hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazole, ritonavir) do có khả năng tăng phơi nhiễm toàn thân với cả fluticasone furoate và vilanterol, dẫn đến tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn (xem *Dược động học*).

Tương tác với các chất ức chế CYP2D6/dạng hình CYP2D6

Umeclidinium là một cơ chất của cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Dược động học ở trạng thái ổn định của umecclidinium được đánh giá trên những người tình nguyện khỏe mạnh thiếu hụt CYP2D6 (chuyển hóa kém). Không ghi nhận tác động lên AUC và C_{max} của umecclidinium ở mức liều cao gấp 8 lần liều điều trị. AUC của umecclidinium tăng khoảng 1,3 lần ở mức liều cao hơn 16 lần và không ảnh hưởng lên C_{max} của umecclidinium. Dựa trên mức độ của những thay đổi này, tương tác thuốc liên quan về mặt lâm sàng được dự đoán không xảy ra khi fluticasone furoate/umecclidinium/vilanterol được dùng phối hợp với chất ức chế CYP2D6 hoặc khi được sử dụng ở những bệnh nhân thiếu hụt di truyền men CYP2D6 (chuyển hóa kém).

Tương tác với các chất ức chế P-glycoprotein

Fluticasone furoate, umecclidinium và vilanterol là những cơ chất của protein vận chuyển P-glycoprotein (P-gp). Tác động của thuốc ức chế P-gp mức độ trung bình verapamil (240 mg 1 lần/ngày) lên dược động học ở trạng thái ổn định của umecclidinium và vilanterol được đánh giá ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Không ghi nhận tác động của verapamil lên C_{max} của umecclidinium và vilanterol. AUC của umecclidinium tăng khoảng 1,4 lần và không ảnh hưởng lên AUC của vilanterol. Dựa trên mức độ của những thay đổi này, tương tác thuốc liên quan về mặt lâm sàng được dự đoán không xảy ra khi fluticasone furoate/umecclidinium/vilanterol được dùng phối hợp với chất ức chế P-gp. Các nghiên cứu dược học lâm sàng với chất ức chế P-gp cụ thể và fluticasone furoate không được thực hiện.

Các thuốc kháng muscarinic tác dụng kéo dài và các thuốc chủ vận beta₂-adrenergic tác dụng kéo dài khác

Việc sử dụng đồng thời Trelegy Ellipta với các thuốc kháng muscarinic tác dụng kéo dài hoặc các thuốc chủ vận beta₂-adrenergic tác dụng kéo dài khác chưa được nghiên cứu và không được khuyến cáo vì có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn (xem *Tác dụng không mong muốn, Quả liều*).

TƯƠNG KỲ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỳ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về tác động của Trelegy Ellipta lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có sự ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con đực và con cái (xem *Thông tin phi lâm sàng*).

Thai kỳ

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng Trelegy Ellipta ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên cơ quan sinh sản xảy ra sau khi dùng các chất chủ vận beta₂ hoặc corticosteroid (xem *Thông tin phi lâm sàng*).

Trelegy Ellipta chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra với thai nhi.

Cho con bú

Chưa biết liệu fluticasone furoate, umecclidinium, vilanterol hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, các corticosteroid, các chất đối kháng muscarinic và các chất chủ vận β_2 khác đã được phát hiện trong sữa mẹ. Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú sữa mẹ không thể được loại trừ.

Cần cân nhắc ngừng cho trẻ bú mẹ hay ngừng liệu pháp Trelegy Ellipta dựa trên lợi ích của việc bú sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích điều trị đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào để đánh giá ảnh hưởng của Trelegy Ellipta lên khả năng thực hiện các hoạt động đòi hỏi các kỹ năng phán đoán, vận động hay nhận thức.

Ảnh hưởng bất lợi lên các hoạt động này chưa được dự đoán dựa vào tính chất dược lý học của fluticasone furoate, umecclidinium hay vilanterol, ở các liều điều trị trên lâm sàng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Dữ liệu từ ba nghiên cứu lâm sàng pha III về COPD được sử dụng để xác định tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến Trelegy Ellipta (xem *Bảng 1*). Trong chương trình phát triển lâm sàng về COPD, có 5589 đối tượng người lớn tham gia vào đánh giá tích hợp các tác dụng không mong muốn.

Tần suất tác dụng không mong muốn có sự khác biệt giữa các nghiên cứu và các đối tượng bệnh nhân, các tác dụng không mong muốn thường gặp hơn đã được báo cáo.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan MedDRA và tần suất (xem *Bảng 1*). Quy ước sau được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn:

Rất phổ biến: $\geq 1/10$

Phổ biến: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$

Không phổ biến: $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$

Hiếm: $\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$

Rất hiếm: $< 1/10000$

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi – họng	Rất phổ biến
	Viêm phổi	Phổ biến
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	
	Viêm phế quản	
	Viêm họng	
	Viêm mũi	
	Viêm xoang	
	Cúm	
	Nhiễm nấm <i>Candida</i> miệng và họng	
	Nhiễm trùng đường tiết niệu	
	Viêm đường hô hấp gây ra bởi vi rút	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Phổ biến
	Rối loạn vị giác	Không phổ biến
Rối loạn tim	Nhịp nhanh trên thất	Không phổ biến
	Nhịp tim nhanh	
	Rung nhĩ	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Phổ biến
	Đau miệng – họng	Phổ biến
Rối loạn dạ dày ruột	Chứng khó đọc	
	Táo bón	Phổ biến
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Khô miệng	Không phổ biến
	Đau khớp	Phổ biến
	Đau lưng	Phổ biến
	Gãy xương	
		Không phổ biến

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Viêm phổi (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*)

Trong tổng số 1810 bệnh nhân COPD giai đoạn tiến triển (giá trị trung bình của FEV₁ sau test giãn phế quản bằng 45% giá trị dự đoán, độ lệch chuẩn SD 13%), 65% trong số này đã từng có một đợt kịch phát COPD mức độ trung bình/nặng trong năm trước khi vào tham gia nghiên cứu (nghiên cứu CTT116853). Tỷ lệ các biến cố viêm phổi ở nhóm sử dụng Trelegy Ellipta (20 bệnh nhân, 2%) đã được báo cáo cao hơn nhóm sử dụng budesonide/formoterol (7 bệnh nhân, < 1%). Viêm phổi cần phải nhập viện xảy ra ở 1% bệnh nhân dùng Trelegy Ellipta và < 1% ở bệnh nhân dùng budesonide/formoterol đến 24 tuần. Một trường hợp tử vong vì viêm

độ trung bình/nặng trong năm trước khi vào tham gia nghiên cứu (nghiên cứu CTT116853), tỷ lệ các biến cố lâm sàng do tác dụng không mong muốn của budesonide/formoterol (7 bệnh nhân, < 1%), viêm phổi cần phải nhập viện xảy ra ở 1% bệnh nhân dùng Trelegy Ellipta và < 1% ở bệnh nhân dùng budesonide/formoterol đến 24 tuần. Một trường hợp tử vong vì viêm phổi đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng Trelegy Ellipta. Trong phân nhóm 430 bệnh nhân được điều trị đến 52 tuần, tỷ lệ các biến cố viêm phổi được báo cáo ở cả hai nhóm Trelegy Ellipta và budesonide/formoterol là như nhau, ở mức 2%.

Trong một nghiên cứu 52 tuần, trên tổng số 10355 bệnh nhân COPD có tiền sử bị 1 hoặc nhiều hơn đợt kịch phát mức độ trung bình hoặc nặng trong vòng 12 tháng trước đó (giá trị trung bình của FEV₁ sau test thuốc giãn phế quản bằng 46% giá trị dự đoán, SD 15%) (nghiên cứu CTT116855), tỷ lệ mắc viêm phổi là 8% với Trelegy Ellipta (n = 4151), 7% với fluticasone furoate/vilanterol (n = 4134) và 5% với umeclidinium/vilanterol (n = 2070). Viêm phổi gây tử vong xảy ra ở 12 trong số 4151 bệnh nhân (3,5/1000 bệnh nhân-năm) sử dụng Trelegy Ellipta, 5 trong số 4134 bệnh nhân (1,7/1000 bệnh nhân-năm) sử dụng fluticasone furoate/vilanterol và 5 trong số 2070 bệnh nhân (2,9/1000 bệnh nhân-năm) sử dụng umeclidinium/vilanterol.

Tỷ lệ các biến cố viêm phổi khi sử dụng Trelegy Ellipta tương tự như khi sử dụng fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng về COPD.

Dữ liệu sau lưu hành thuốc

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng quá mẫn, bao gồm sốc phản vệ, phù mạch, nổi mề đay và phát ban	Hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng đường huyết	Hiếm
Rối loạn tâm thần	Lo âu	Hiếm
Rối loạn hệ thần kinh	Run	Hiếm
Rối loạn mắt	Mờ mắt, tăng nhãn áp, đau mắt	Không phổ biến
	Tăng áp lực nội nhãn	Hiếm
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Hiếm
Rối loạn cơ-xương-khớp và mô liên kết	Cơ thất cơ	Hiếm
Rối loạn thận và tiết niệu	Bí tiểu, tiểu khó	Hiếm

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Không có sẵn dữ liệu về quá liều Trelegy Ellipta từ các thử nghiệm lâm sàng.

Các dấu hiệu và triệu chứng

Sử dụng quá liều Trelegy Ellipta có thể gây ra các dấu hiệu, triệu chứng hoặc các tác dụng không mong muốn do tác động dược lý của từng thành phần riêng rẽ của thuốc (xem *Cảnh báo và Thận trọng*, *Dược lực học*).

Xử trí

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu nào khi quá liều Trelegy Ellipta. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân nên được điều trị hỗ trợ với sự giám sát thích hợp khi cần thiết.

Thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim chỉ nên được cân nhắc dùng khi các tác động quá liều do vilanterol gây ảnh hưởng nghiêm trọng trên lâm sàng và không đáp ứng với các biện pháp điều trị hỗ trợ. Các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim nên được dùng thận trọng cho các bệnh nhân có tiền sử cơ thất phế quản.

Các biện pháp kiểm soát tiếp theo nên được tuân theo chỉ định trên lâm sàng hoặc khuyến cáo của trung tâm chống độc Quốc gia, nếu có.

CÁC ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LÝ

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: R03AL08

Nhóm trị liệu được lý: Các thuốc điều trị tắc nghẽn đường hô hấp, adrenergic phối hợp với thuốc kháng cholinergic bao gồm các phối hợp ba thuốc với các corticosteroid.

Cơ chế tác dụng

Fluticasone furoate, umeclidinium và vilanterol thuộc ba nhóm thuốc khác nhau theo thứ tự là: một corticosteroid tổng hợp, một chất đối kháng thụ thể muscarinic tác dụng kéo dài (cũng được xem như là một LAMA hoặc một chất kháng cholinergic), và một chất chủ vận thụ thể beta₂ tác dụng kéo dài, chọn lọc (LABA).

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate là một corticosteroid có hiệu lực kháng viêm mạnh. Chưa rõ cơ chế tác dụng chính xác của fluticasone furoate trên các triệu chứng COPD. Các corticosteroid được biết đến có hoạt tính rộng lên nhiều loại tế bào (như bạch cầu ái toan, đại thực bào, các bạch cầu lympho) và các chất trung gian (như cytokin và chemokin) tham gia vào phản ứng viêm.

Umeclidinium

Umeclidinium là một chất đối kháng thụ thể muscarinic tác dụng kéo dài (cũng được xem như là một chất kháng cholinergic). Umeclidinium có tác động giãn phế quản bằng cách ức chế cạnh tranh sự gắn kết của acetylcholine với các thụ thể cholinergic muscarinic trên cơ trơn đường dẫn khí (airway smooth muscle). Umeclidinium có khả năng đảo ngược chậm tại thụ thể muscarinic M3 ở người trên *in vitro* và có tác động kéo dài trên *in vivo* khi được đưa trực tiếp đến phổi trong các mô hình tiền lâm sàng.

Vilanterol

Vilanterol là một LABA chọn lọc. Tác dụng dược lý của các thuốc chủ vận thụ thể beta₂-adrenergic, bao gồm vilanterol, ít nhất một phần là do kích thích các enzym adenylate cyclase nội bào, enzym xúc tác quá trình chuyển adenosine triphosphate (ATP) thành cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (AMP vòng). Nồng độ AMP vòng tăng gây giãn cơ trơn phế quản và ức chế sự phóng thích các chất trung gian gây phản ứng quá mẫn tức thì từ các tế bào, đặc biệt là dưỡng bào (mast cell).

Tác dụng dược lý

Tác động trên tim mạch

R Tác động của Trelegy Ellipta lên khoảng QT chưa được đánh giá trong một nghiên cứu TQT. Các nghiên cứu
T TQT với fluticasone furoate/vilanterol và umeclidinium/vilanterol không cho thấy các tác động lâm sàng liên quan
F đến khoảng QT tại các liều dùng lâm sàng của fluticasone furoate, umeclidinium và vilanterol (xem bên dưới).

Tác động của umeclidinium/vilanterol lên khoảng QT đã được đánh giá trong một nghiên cứu QT có đối chứng
với một giả dược và moxifloxacin sử dụng umeclidinium/vilanterol liều 125/25 mcg hoặc 500/100 mcg, dùng
1 lần/ngày, trong 10 ngày trên 103 người tình nguyện khỏe mạnh. Sự khác biệt trung bình tối đa trong việc kéo
dài khoảng QT (được hiệu chỉnh bằng phương pháp Fridericia, QTcF) so với giả dược sau khi hiệu chỉnh đường
dẫn là 4,3 (90% CI: 2,2; 6,4) mili giây quan sát được sau 10 phút từ khi dùng umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg
và là 8,2 (90% CI: 6,2; 10,2) mili giây sau 30 phút từ khi dùng umeclidinium/vilanterol 500/100 mcg. Không có
tác động liên quan trên lâm sàng lên việc kéo dài khoảng QT (được hiệu chỉnh bằng phương pháp Fridericia)
được ghi nhận ở liều umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg. Hơn nữa, không có tác động đáng kể trên lâm sàng
của umeclidinium/vilanterol lên nhịp tim khi được ghi nhận trên theo dõi Holter 24 giờ ở 281 bệnh nhân dùng
umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg, 1 lần/ngày đến 12 tháng.

Tác dụng của fluticasone furoate/vilanterol lên khoảng QT đã được đánh giá trong một nghiên cứu bất chéo,
mù đôi, đa liều, có đối chứng giả dược và có giá trị tiên đoán dương tính ở 85 người tình nguyện khỏe mạnh.
Khác biệt trung bình tối đa (giới hạn tin cậy trên 95% - 95% upper confidence bound) về QTcF so với giả dược
sau khi hiệu chỉnh đường dẫn là 4,9 (7,5) mili giây và 9,6 (12,2) mili giây quan sát được sau 30 phút sử dụng lần
lượt fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg và fluticasone furoate/vilanterol 800/100 mcg. Đã quan sát thấy
có sự gia tăng nhịp tim phụ thuộc vào liều. Khác biệt trung bình tối đa (giới hạn tin cậy trên 95% - 95% upper
confidence bound) về nhịp tim so với giả dược sau khi hiệu chỉnh đường dẫn- baseline correction là 7,8 (9,4)
nhịp/phút và 17,1 (18,7) nhịp/phút đã quan sát được 10 phút sau khi dùng liều tương ứng là fluticasone
furoate/vilanterol 200/25 mcg và fluticasone furoate/vilanterol 800/100 mcg.

Không có các tác dụng liên quan trên lâm sàng lên khoảng QTc được quan sát thấy khi xem xét các chỉ số ECG
của 911 bệnh nhân COPD đã sử dụng Trelegy Ellipta lên đến 24 tuần, hoặc 210 bệnh nhân trong phân nhóm
dùng thuốc lên đến 52 tuần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khi fluticasone furoate, umeclidinium và vilanterol được dùng phối hợp qua đường hít bằng một bình hít riêng
ở các đối tượng khỏe mạnh, dược động học của từng thành phần được ghi nhận là tương tự như khi sử dụng
riêng rẽ từng hoạt chất dưới dạng phối hợp fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI), phối hợp umeclidinium/vilanterol
(UMEC/VI), hoặc đơn trị liệu từng thành phần.

Các phân tích dược động học quần thể đối với fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62,5/25 mcg đã
được thực hiện bằng cách sử dụng bộ dữ liệu dược động học kết hợp từ ba nghiên cứu pha III trên 821 bệnh
nhân COPD. Trong các phân tích này, nồng độ thuốc toàn thân (C_{max} và AUC_{0-24} ở trạng thái ổn định) của
fluticasone furoate, umeclidinium và vilanterol sau khi dùng fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol trong
một bình hít (phối hợp ba thuốc) nằm trong khoảng nồng độ quan sát được sau khi dùng fluticasone
furoate/vilanterol + umeclidinium qua hai bình hít, các phối hợp 2 thuốc (fluticasone furoate/vilanterol và
umeclidinium/vilanterol) cũng như là các bình hít riêng lẻ (fluticasone furoate, umeclidinium, và vilanterol).

Hấp thu

Fluticasone furoate

Sau khi sử dụng Trelegy Ellipta dạng hít ở người tình nguyện khỏe mạnh, C_{max} của fluticasone furoate đạt
được ở phút thứ 15. Sinh khả dụng tuyệt đối của fluticasone furoate khi dùng fluticasone furoate/vilanterol
đường hít trung bình là 15,2%, hấp thu chủ yếu từ lượng thuốc hít vào phổi, hấp thu qua đường uống không
đáng kể. Sau khi lặp lại liều hít fluticasone furoate/vilanterol, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 6 ngày, tích
lũy lên đến 1,6 lần.

Umeclidinium

Sau khi sử dụng Trelegy Ellipta dạng hít ở người tình nguyện khỏe mạnh, C_{max} umeclidinium đạt được ở phút
thứ 5. Sinh khả dụng tuyệt đối của umeclidinium dạng hít trung bình khoảng 13%, với sự hấp thu qua đường
uống không đáng kể. Sau khi dùng lặp lại liều umeclidinium hít, trạng thái ổn định đạt được trong khoảng 7 đến
10 ngày với sự tích lũy cao gấp 1,5 đến 2 lần.

Vilanterol

Sau khi sử dụng Trelegy Ellipta dạng hít ở người tình nguyện khỏe mạnh, C_{max} vilanterol đạt được ở phút thứ
7. Sinh khả dụng tuyệt đối của vilanterol dạng hít trung bình khoảng 27%, với sự hấp thu qua đường uống
không đáng kể. Sau khi dùng lặp lại liều fluticasone furoate/vilanterol hít, trạng thái ổn định đạt được trong
khoảng 6 ngày với sự tích lũy cao gấp 1,5 lần.

Phân bố

Fluticasone furoate

Sau khi dùng fluticasone furoate đường tĩnh mạch cho các đối tượng khỏe mạnh, thể tích phân bố trung bình
là 661 lít. Sự gắn kết với protein trong huyết tương người là > 99,6% trên *in vitro*.

Umeclidinium

Sau khi dùng umeclidinium đường tĩnh mạch cho các đối tượng khỏe mạnh, thể tích phân bố trung bình là 86 lít.
Sự gắn kết với protein trong huyết tương người trung bình là 89% trên *in vitro*.

Vilanterol

Sau khi dùng vilanterol đường tĩnh mạch cho các đối tượng khỏe mạnh, thể tích phân bố trung bình ở trạng thái
ổn định là 165 lít. Sự gắn kết với protein trong huyết tương người trung bình là 94% trên *in vitro*.

Chuyển hóa

Fluticasone furoate

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng fluticasone furoate được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và là cơ chất cho

Fluticasone furoate

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng fluticasone furoate được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và là cơ chất cho kênh vận chuyển P-glycoprotein (P-gp). Fluticasone furoate được chuyển hóa chủ yếu bằng cách thủy phân phân nhóm S-fluoromethyl carbothioate tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính corticosteroid giảm đáng kể. Sự phơi nhiễm toàn thân với các chất chuyển hóa là thấp.

Umeclidinium

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng umeclidinium được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2D6 và là cơ chất cho kênh vận chuyển P-gp. Các con đường chuyển hóa chính của umeclidinium là oxy hóa (hydroxyl hóa, O-dealkyl hóa) sau đó là liên hợp (glucuronid hóa, ...), tạo thành một dãy các chất chuyển hóa bị giảm hoạt tính được lý hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính được lý chưa được chứng minh. Sự phơi nhiễm toàn thân với các chất chuyển hóa là thấp.

Vilanterol

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng vilanterol được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và là cơ chất cho kênh vận chuyển P-gp. Các con đường chuyển hóa chính là O-dealkyl hóa thành một dãy các chất chuyển hóa có hoạt tính chủ vận beta₂ và beta₁ suy giảm đáng kể. Các mô tả sự chuyển hóa trong huyết tương sau khi dùng vilanterol đường uống trong nghiên cứu đánh dấu phóng xạ ở người phù hợp với sự chuyển hóa bước đầu cao. Sự phơi nhiễm toàn thân với các chất chuyển hóa là thấp.

Tương tác thuốc-thuốc

Một nghiên cứu liều lặp lại đã được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh sử dụng phối hợp fluticasone furoate/vilanterol (200/25 mcg) và ketoconazole (400 mg, một chất ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế Pgp). Sử dụng đồng thời làm tăng AUC₍₀₋₂₄₎ và C_{max} trung bình của fluticasone furoate lần lượt là 36% và 33%. Sự gia tăng phơi nhiễm với fluticasone furoate có liên hệ với sự giảm 27% lượng cortisol trung bình trong huyết thanh đo được trong 0-24 giờ. Sử dụng đồng thời làm tăng giá trị trung bình AUC₍₀₋₂₄₎ và C_{max} của vilanterol lần lượt là 65% và 22%. Sự tăng phơi nhiễm với vilanterol không liên quan đến sự gia tăng các tác động toàn thân của chủ vận beta trên nhịp tim hoặc kali máu.

Cả fluticasone furoate, umeclidinium và vilanterol đều là các cơ chất của P-gp. Một nghiên cứu tương tác thuốc liều lặp lại được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh sử dụng umeclidinium/vilanterol hoặc umeclidinium, và thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 mức độ trung bình verapamil (240 mg) không cho thấy bất kỳ tác dụng đáng kể nào trên lâm sàng đối với dược động học của vilanterol hay umeclidinium.

Ảnh hưởng của kiểu gen chuyển hóa kém CYP2D6 đối với dược động học ở trạng thái ổn định của umeclidinium được đánh giá trên những người tình nguyện khỏe mạnh (những người chuyển hóa bình thường CYP2D6 và những người chuyển hóa kém CYP2D6). Không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng ở tiêu chỉ phơi nhiễm toàn thân với umeclidinium (500 mcg, cao gấp 8 lần so với liều điều trị) được quan sát thấy sau khi lặp lại liều hít hàng ngày đối với các đối tượng bình thường và đối tượng chuyển hóa kém CYP2D6.

Thời trừ

Fluticasone furoate

Thời gian bán thải tiêu kiến của fluticasone furoate sau khi hít fluticasone furoate/vilanterol trung bình là 24 giờ. Sau khi dùng đường tĩnh mạch, thời gian bán thải trung bình là 15,1 giờ. Độ thanh thải huyết tương sau khi dùng đường tĩnh mạch là 65,4 lít/giờ. Bài tiết qua nước tiểu chiếm khoảng 2% liều tiêm tĩnh mạch. Sau khi dùng đường uống, fluticasone furoate được thải trừ ở người, chủ yếu qua quá trình chuyển hóa thành các chất chuyển hóa và được thải trừ phần lớn qua phân, với < 1% liều phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu.

Umeclidinium

Thời gian bán thải huyết tương của umeclidinium sau khi dùng liều hít trong 10 ngày trung bình là 19 giờ, với 3% đến 4% thuốc được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu ở trạng thái ổn định. Độ thanh thải huyết tương sau khi dùng đường tĩnh mạch là 151 lít/giờ. Sau khi dùng đường tĩnh mạch, khoảng 58% liều dùng được đánh dấu phóng xạ được bài tiết qua phân và khoảng 22% liều dùng được đánh dấu phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu. Sự thải trừ các chất có liên quan đến thuốc qua phân sau khi dùng đường tĩnh mạch cho thấy có sự bài tiết thuốc vào trong ruột. Sau khi dùng đường uống, 92% liều dùng được đánh dấu phóng xạ được bài tiết chủ yếu qua phân. Dưới 1% liều dùng qua đường uống (1% hoạt độ phóng xạ được tìm thấy) được bài tiết qua nước tiểu, gợi ý rằng sự hấp thu sau khi dùng đường uống là không đáng kể.

Vilanterol

Thời gian bán thải huyết tương của vilanterol sau khi dùng liều hít trong 10 ngày trung bình là 11 giờ. Độ thanh thải huyết tương của vilanterol sau khi dùng đường tĩnh mạch là 108 lít/giờ. Sau khi dùng đường uống vilanterol được đánh dấu phóng xạ, 70% liều đánh dấu phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu và 30% qua phân. Con đường thải trừ chính của vilanterol là sự chuyển hóa, sau đó bài tiết các chất chuyển hóa vào trong nước tiểu và phân.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Trong một phân tích được động học quần thể bệnh COPD (n=821), sự tác động của các biến số nhân khẩu học (chủng tộc/sắc tộc, tuổi, giới tính, cân nặng) trên dược động học của fluticasone furoate, umeclidinium, và vilanterol đã được đánh giá. Bệnh nhân suy thận và suy gan được đánh giá trong các nghiên cứu riêng biệt.

Chủng tộc

Không có sự khác biệt lâm sàng yêu cầu chỉnh liều ở bệnh nhân COPD dựa trên yếu tố chủng tộc đã được ghi nhận trên hấp thu toàn thân với fluticasone furoate, umeclidinium hoặc vilanterol.

Ở bệnh nhân Đông Á mắc COPD (bệnh nhân Nhật Bản và bệnh nhân có nguồn gốc Đông Á (East Asian Heritage) (n = 113) khi sử dụng fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62,5/25 mcg, AUCss ước tính của fluticasone furoate trung bình cao hơn 30% so với các đối tượng người da trắng. Tuy nhiên, sự phơi nhiễm toàn thân cao hơn này dự kiến sẽ không có tác động liên quan lâm sàng đến tác dụng thải trừ cortisol trong huyết thanh hoặc qua nước tiểu trong 24 giờ. Không có ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc đến các thông số dược động học của umeclidinium hoặc vilanterol ở các đối tượng COPD.

Người cao tuổi

Không có tác động liên quan lâm sàng yêu cầu điều chỉnh liều dựa trên tuổi tác được ghi nhận ở các bệnh nhân COPD.

Trelegy Ellipta chưa được đánh giá ở những đối tượng suy thận. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã được thực hiện với fluticasone furoate/vilanterol và umeclidinium/vilanterol.

Một nghiên cứu dược lý học lâm sàng của fluticasone furoate/vilanterol đã cho thấy suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút) không làm tăng phơi nhiễm đáng kể với fluticasone furoate hoặc vilanterol hoặc corticosteroid đã đánh dấu khác hoặc các tác động toàn thân của chất chủ vận β_2 so với người khỏe mạnh. Một nghiên cứu trên các đối tượng suy thận nặng sử dụng umeclidinium/vilanterol đã không thấy bằng chứng của sự tăng phơi nhiễm toàn thân với umeclidinium hoặc vilanterol (C_{max} và AUC). Các nghiên cứu gắn kết protein huyết tương *in vitro* giữa các đối tượng suy thận nặng và người tình nguyện khỏe mạnh đã được thực hiện và không có bằng chứng rõ ràng trên lâm sàng về sự gắn kết protein bị biến đổi được quan sát thấy.

Ảnh hưởng của thẩm phân máu chưa được nghiên cứu.

Suy gan

Trelegy Ellipta chưa được đánh giá ở những đối tượng suy gan. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã được thực hiện với fluticasone furoate/vilanterol và umeclidinium/vilanterol.

Sau khi sử dụng lặp lại fluticasone furoate/vilanterol trong 7 ngày, có sự gia tăng phơi nhiễm toàn thân với fluticasone furoate (lên gấp 3 lần khi đánh giá chỉ số AUC₍₀₋₂₄₎) ở các đối tượng suy gan (Child-Pugh A, B hoặc C) so sánh với đối tượng khỏe mạnh. Không có các ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng đối với cortisol huyết thanh có trọng lượng trung bình được ghi nhận ở các đối tượng suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Sự gia tăng phơi nhiễm toàn thân với fluticasone furoate (fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg) ở những đối tượng suy gan trung bình (Child-Pugh B) có liên quan đến việc giảm trung bình khoảng 34% cortisol huyết thanh so sánh với người khỏe mạnh. Ở các đối tượng suy gan nặng (Child-Pugh C) dùng liều fluticasone furoate/vilanterol 100/12,5 mcg không có sự giảm cortisol huyết thanh (cortisol trong huyết thanh tăng 10%). Đối với những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, liều tối đa là 100/62,5/25 mcg (xem *Liều lượng và Cách dùng*).

Sau khi sử dụng lặp lại fluticasone furoate/vilanterol trong 7 ngày, không có tăng phơi nhiễm toàn thân đáng kể với vilanterol (C_{max} và AUC) ở các đối tượng suy gan nhẹ, trung bình hay nặng (Child-Pugh A, B hoặc C).

Không có các ảnh hưởng có liên quan lâm sàng của dạng phối hợp fluticasone furoate/vilanterol trên các tác dụng toàn thân của β_2 -adrenergic (nhịp tim hay kali huyết thanh) ở các bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (vilanterol 25 mcg) hoặc bệnh nhân suy gan nặng (vilanterol 12,5 mcg) so với người khỏe mạnh.

Không có bằng chứng của sự tăng phơi nhiễm toàn thân với umeclidinium hoặc vilanterol (C_{max} và AUC) ở các đối tượng suy gan mức độ vừa, và không có bằng chứng *in vitro* về sự gắn kết protein bị biến đổi giữa các đối tượng suy gan mức độ vừa và người tình nguyện khỏe mạnh.

Umeclidinium chưa được đánh giá trên các đối tượng suy gan nặng.

Các đặc điểm bệnh nhân khác

Không có sự khác biệt liên quan lâm sàng cần điều chỉnh liều dựa trên sự tác động của giới tính, cân nặng hoặc chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) được ghi nhận ở bệnh nhân COPD.

Những đối tượng chuyển hóa kém CYP2D6 cho thấy không có bằng chứng về tác động rõ rệt trên lâm sàng của tính đa kiểu hình của hệ gen CYP2D6 lên sự phơi nhiễm toàn thân với umeclidinium.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Nghiên cứu 1

Tính hiệu quả của Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg) khi điều trị 1 lần mỗi ngày ở các bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng mắc COPD đã được đánh giá trong một nghiên cứu dùng thuốc đối chứng có hoạt tính kéo dài 24 tuần, với một phân nhóm bệnh nhân điều trị lên đến 52 tuần (nghiên cứu CTT116853, FULFILL). Trelegy Ellipta 100/62,5/25 mcg được sử dụng 1 lần mỗi ngày đã chứng minh sự cải thiện chức năng phổi có ý nghĩa thống kê (được xác định bằng sự thay đổi FEV₁ đáy tại Tuần 24 so với thời điểm ban đầu; đồng tiêu chí chính) khi so sánh với budesonide/formoterol (BUD/FOR) 400/12 mcg được sử dụng 2 lần mỗi ngày (xem *Bảng 2*). Tác dụng giãn phế quản của Trelegy Ellipta đã được thấy rõ ràng trong ngày điều trị đầu tiên và được duy trì trong suốt thời gian điều trị 24 tuần.

Trelegy Ellipta đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa thống kê khi so sánh với BUD/FOR tại Tuần 24, về tiêu chí chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) được đo lường bằng tổng điểm số từ Bảng câu hỏi về hô hấp của St. George (SGRQ) (đồng tiêu chí chính), phân tích đối tượng đáp ứng theo CAT, và cũng cho thấy các triệu chứng kiểm tra đánh giá COPD (CAT), và phân tích đối tượng đáp ứng theo CAT, và cũng cho thấy các triệu chứng hô hấp được đo lường bằng cách sử dụng điểm số đánh giá các triệu chứng hô hấp của COPD (E-RSTM; COPD) và thang điểm phụ từ Tuần 21-24, sự khó thở được đánh giá bằng việc sử dụng điểm trọng tâm của chỉ số khó thở thay đổi (TDI - Transitional Dyspnoea Index) tại Tuần 24, và việc sử dụng thuốc cấp cứu được đo lường bằng số lần sử dụng trung bình mỗi ngày từ Tuần 1-24 (xem *Bảng 2*).

Trelegy Ellipta đã chứng minh sự giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ các đợt kịch phát hàng năm mức độ trung bình/nặng (tức là cần điều trị kháng sinh hoặc corticosteroid hoặc nhập viện; ngoại suy từ dữ liệu đến Tuần 24) khi so sánh với BUD/FOR. Sự giảm nguy cơ đợt kịch phát mức độ trung bình/nặng đã được ghi nhận với Trelegy Ellipta khi so sánh với BUD/FOR (dựa trên phân tích thời gian đến khi xuất hiện đợt kịch phát đầu tiên) (xem *Bảng 2*).

Bảng 2. Tiêu chí hiệu quả chính cho đến Tuần 24 (Nghiên cứu CTT116853)

	Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg OD (n= 911)	BUD/FOR 400/12 mcg BID (n=899)	So sánh với BUD/FOR	
			Khác biệt điều trị (95% CI) Giá trị p	Tỷ số điều trị (95% CI) Giá trị p
FEV ₁ đáy (L) tại Tuần 24, thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE) ^{a, b}	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 (0,148; 0,194) P < 0,001	-

	(n=911)	(n=899)	Giá trị p	Giá trị p
Điểm trung bình LS so với ban đầu (SE) ^{a, e}	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 (0,148; 0,194) p < 0,001	-
Tổng điểm số SGRQ tại Tuần 24, thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE) ^{a, f}	-6,6 (0,45)	-4,3 (0,46)	-2,2 (-3,5; -1,0) p < 0,001	-
Đối tượng đáp ứng theo Tổng điểm số SGRQ tại Tuần 24, % ^{g, h}	50%	41%	-	1,41 ^b (1,16; 1,70) p < 0,001
Tỷ lệ hàng năm đợt kịch phát COPD mức độ trung bình/nặng còn đang điều trị (dựa trên dữ liệu đến Tuần 24)	0,22	0,34	-	0,65 ^c (0,49; 0,86) p = 0,002
Tỷ lệ mắc đợt kịch phát COPD mức độ trung bình/nặng đến Tuần 24, %	10%	14%	-	0,67 ^d (0,52; 0,88) p = 0,004
E-RS: Tổng điểm số COPD từ Tuần 21-24, thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE) ^a	-2,31 (0,157)	-0,96 (0,160)	-1,35 (-1,79; -0,91) p < 0,001	-
Đối tượng đáp ứng theo E-RS: Tổng điểm số COPD từ Tuần 21-24, % ^{g, h}	47%	37%	-	1,59 ^b (1,30; 1,94) p < 0,001
Điểm trọng tâm TDI tại Tuần 24, LS trung bình (SE) ^f	2,29 (0,096)	1,72 (0,099)	0,57 (0,30; 0,84) p < 0,001	-
Đối tượng đáp ứng theo điểm trọng tâm TDI tại Tuần 24, % ^{g, h}	61%	51%	-	1,61 ^b (1,33; 1,95) p < 0,001
Tỷ lệ phần trăm hoạt động hàng ngày của các ngày có điểm số là 2 (có thể thực hiện nhiều hoạt động hơn bình thường) từ Tuần 1-24, thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	0,0 (0,38)	-0,1 (0,39)	0,1 (-0,9; 1,1) p = 0,817	-
Trung bình số lần sử dụng thuốc cấp cứu mỗi ngày từ Tuần 1-24, thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	-0,1 (0,04)	0,1 (0,04)	-0,2 (-0,3; -0,1) p < 0,001	-
Điểm số CAT tại Tuần 24, thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE) ^f	-2,5 (0,18)	-1,6 (0,19)	-0,9 (-1,4; -0,4) p < 0,001	-
Đối tượng đáp ứng theo điểm số CAT tại Tuần 24, % ^h	53%	45%	-	1,44 ^b (1,19; 1,75) p < 0,001

BID = hai lần mỗi ngày; BUD = budesonide; FOR = formoterol; CI = khoảng tin cậy; FEV1 = thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên; L = lít; LS = bình phương tối thiểu; mcg = microgam; n = số lượng trong dân số điều trị mục tiêu; OD = một lần mỗi ngày; SE = sai số chuẩn; SGRQ = Bảng câu hỏi hô hấp của St. George; CAT = Bảng câu hỏi đánh giá COPD; E-RS = Đánh giá triệu chứng hô hấp; TDI = chỉ số khó thở thay đổi.

^aĐồng tiêu chí chính. ^bTỷ số chênh (Odds ratio). ^cTỷ số tỷ suất. ^dTỷ số nguy cơ dựa trên phân tích thời gian đến biến cố đầu tiên.

^eKhác biệt điều trị có ý nghĩa thống kê của FF/UMEC/VI so với BUD/FOR được quan sát tại Tuần 2, 4 và 12.

^fKhác biệt điều trị có ý nghĩa thống kê của FF/UMEC/VI so với BUD/FOR được quan sát tại Tuần 4.

^gKhác biệt điều trị có ý nghĩa thống kê của FF/UMEC/VI so với BUD/FOR được quan sát mỗi 4 tuần trong suốt thời gian nghiên cứu.

^hĐáp ứng được định nghĩa là giảm ≥ 4 điểm SGRQ so với ban đầu, giảm ≥ 2 điểm trên tổng điểm E-RS và điểm CAT so với ban đầu, và giảm ≥ 1 điểm TDI.

Chức năng phổi, HRQoL, các triệu chứng và đợt kịch phát ở phân nhóm điều trị đến 52 tuần (n = 430) đồng nhất với kết quả của phân nhóm điều trị đến 24 tuần.

Nghiên cứu 2

Hiệu quả dài hạn của Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg) được dùng 1 lần mỗi ngày ở các bệnh nhân COPD có tiền sử các đợt kịch phát mức độ trung bình hoặc nặng trong vòng 12 tháng trước đó đã được đánh giá trong một nghiên cứu có thuốc đối chứng, 52 tuần được so sánh với phối hợp liệu cố định fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI 100/25 mcg) và umecclidinium/vilanterol (UMEC/VI 62,5/25 mcg) (phân ngẫu nhiên 2:2:1) (nghiên cứu CTT116855, IMPACT).

Các bệnh nhân được điều trị bằng Trelegy Ellipta đã chứng minh sự giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ các đợt kịch phát hàng năm mức độ trung bình/nặng trong quá trình điều trị (tiêu chí chính) so sánh với FF/VI và so với UMEC/VI. Xem Bảng 3 trình bày các kết quả về tiêu chí hiệu quả.

Bảng 3. Các tiêu chí hiệu quả chính (Nghiên cứu CTT116855)

	Trelegy Ellipta FF/UMEC/ VI (n = 4151)	FF/VI (n = 4134)	UMEC/VI (n = 2070)	Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI so với FF/VI	Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI so với UMEC/VI
Tỷ lệ các đợt kịch phát mức độ trung bình/nặng^a					
Số đợt kịch phát/năm	0,91	1,07	1,21		
Giảm tỷ lệ (%)				15%	25%
95% CI				10; 20	19; 30
Giá trị p				p < 0,001	p < 0,001
Thời gian đến khi xuất hiện đợt kịch phát mức độ trung bình/nặng đầu tiên					
Bệnh nhân có 1 biến cố (%)	47%	49%	50%		
Giảm nguy cơ (%)				14,8%	16,0%
95% CI				9,3; 19,9	9,4; 22,1
Giá trị p				p < 0,001	p < 0,001
Tỷ lệ các đợt kịch phát mức độ nặng					
Số đợt kịch phát/năm	0,13	0,15	0,19		
Giảm tỷ lệ (%)				13%	34%
95% CI				-1; 24	22; 44
Giá trị p				p = 0,064	p < 0,001
FEV₁ đáy (L) tại Tuần 52					
Thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)		
Khác biệt điều trị				0,097	0,054
5% CI				0,085; 0,109	0,039; 0,069
Giá trị p				p < 0,001	p < 0,001
Tổng điểm số SGRQ tại Tuần 52					
Thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	-5,5 (0,23)	-3,7 (0,24)	-3,7 (0,35)		
Khác biệt điều trị				-1,8	-1,8
95% CI				-2,4; -1,1	-2,6; -1,0
Giá trị p				p < 0,001	p < 0,001
Đối tượng đáp ứng theo tổng điểm số SGRQ tại Tuần 52					
Đối tượng đáp ứng ^b (%)	42%	34%	34%		
Tỷ số chênh				1,41	1,41
95% CI				1,29; 1,55	1,26; 1,57
Giá trị p				p < 0,001	p < 0,001

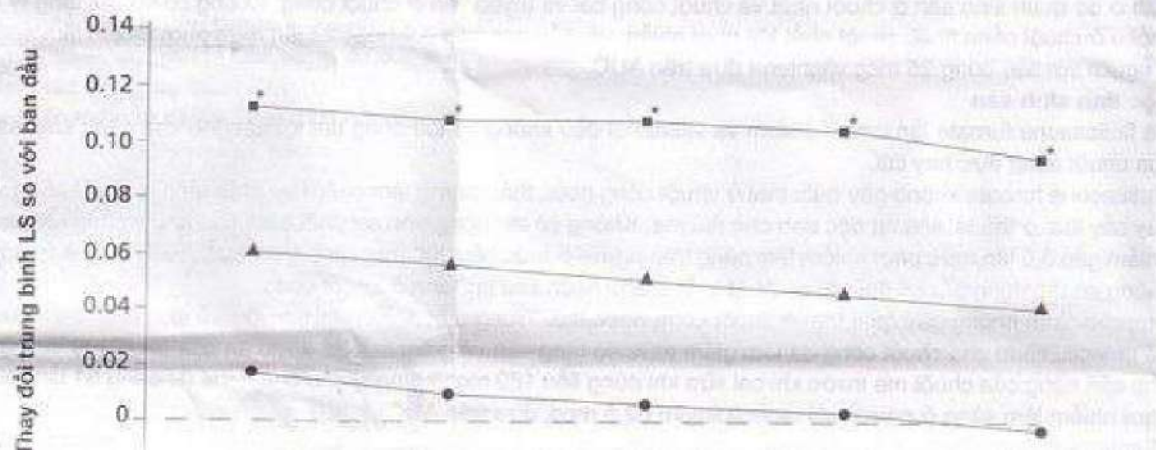
CI = khoảng tin cậy; FEV₁ = thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên; L = lít; LS = bình phương tối thiểu; n = số lượng bệnh nhân trong dân số điều trị mục tiêu; SE = sai số chuẩn; SGRQ = Bảng câu hỏi hô hấp của St. George.

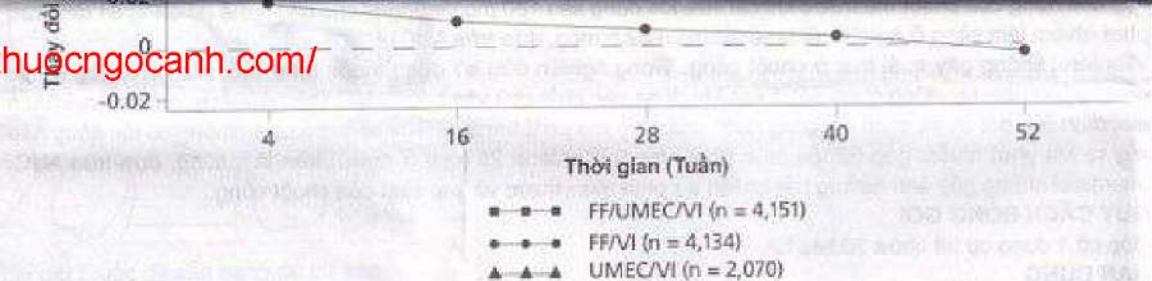
^a Tiêu chí chính.

^b Được xác định là tổng điểm số SGRQ ≤ 4 điểm so với ban đầu.

Các tác dụng trên chức năng phổi (thay đổi FEV₁ đáy so với ban đầu) của Trelegy Ellipta khi so sánh với FF/VI và UMEC/VI về FEV₁ đáy đã được ghi nhận tại tất cả các mốc thời gian trong suốt quá trình nghiên cứu 52 tuần (xem Hình 1).

Hình 1. Thay đổi trung bình bình phương tối thiểu (LS) so với ban đầu ở FEV₁ đáy (L)





* $p < 0,001$ so với FF/VI và $p < 0,001$ so với UMEC/VI

Điều trị bằng Trelegy Ellipta làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân, bao gồm dữ liệu trong và sau điều trị, khoảng 27,7% so với điều trị bằng UMEC/VI (trạng thái sinh tồn được xác nhận ở 99,6% bệnh nhân tại Tuần thứ 25) (xem Bảng 4). Mức độ giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân là 11,3% khi điều trị bằng Trelegy Ellipta so với FF/VI; tuy nhiên, Kết quả này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Giảm tử vong do mọi nguyên nhân (Nghiên cứu CTT116855)

Điều trị	n	Tỷ số hazard so với thuốc so sánh (95% CI)	Giảm nguy cơ (95% CI)	Giá trị p
Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI	4151			
UMEC/VI	2070	0,72 (0,53; 0,99)	27,7% (1,2; 47,1)	0,042
FF/VI	4134	0,89 (0,67; 1,16)	11,3% (-16,5; 32,5)	0,387

CI = khoảng tin cậy.

Các phân tích về tử vong do mọi nguyên nhân trong điều trị cũng được thực hiện, và kết quả phù hợp với bảng kết quả ở trên. Điều trị bằng Trelegy Ellipta làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân trong khi điều trị khoảng 42,1% (95% CI: 11,9; 61,9; $p=0,011$) so với UMEC/VI. Mức độ giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân là 5,5% (95% CI: -40,2; 36,3) khi điều trị bằng Trelegy Ellipta so với FF/VI; tuy nhiên, kết quả này không mang ý nghĩa thống kê.

Sự giảm số lần trung bình sử dụng thuốc cấp cứu chủ vận β_2 và tỷ lệ phần trăm trong khoảng thời gian 24 giờ không cần dùng thuốc cấp cứu có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân sử dụng Trelegy Ellipta so với FF/VI hoặc UMEC/VI từ Tuần 49 đến 52 (xem Bảng 5), đồng thời những khác biệt này cũng được quan sát thấy trong suốt nghiên cứu 52 tuần.

Những bệnh nhân sử dụng Trelegy Ellipta cho thấy giảm nhiều hơn có ý nghĩa thống kê trong chỉ số gây thức giấc về đêm do các triệu chứng COPD khi so sánh với FF/VI hoặc UMEC/VI từ Tuần 49 đến 52 (xem Bảng 5), đồng thời những khác biệt này cũng được quan sát thấy trong suốt nghiên cứu 52 tuần đối với UMEC/VI và hầu hết các mốc thời gian đối với FF/VI.

Bảng 5. Các tiêu chí khác (Nghiên cứu CTT116855)

	Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI (n = 4151)	FF/VI (n = 4134)	UMEC/VI (n = 2070)	Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI so với FF/VI	Trelegy Ellipta FF/UMEC/VI so với UMEC/VI
Trung bình số lần/ngày sử dụng thuốc cấp cứu từ Tuần 49 đến 52					
Thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	0,16 (0,031)	0,44 (0,032)	0,46 (0,045)		
Khác biệt điều trị 95% CI				-0,28 -0,37; -0,19	-0,30 -0,41; -0,19
Giá trị p				$p < 0,001$	$p < 0,001$
Tỷ lệ phần trăm trong khoảng thời gian 24 giờ không cần dùng thuốc cấp cứu từ Tuần 49 đến 52					
Thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	-1,9 (0,61)	-7,1 (0,62)	-6,3 (0,89)		
Khác biệt điều trị 95% CI				5,2 3,5; 6,9	4,4 2,3; 6,5
Giá trị p				$p < 0,001$	$p < 0,001$
Thức giấc về đêm do các triệu chứng COPD từ Tuần 49 đến 52					
Thay đổi trung bình LS so với ban đầu (SE)	-0,21 (0,012)	-0,16 (0,013)	-0,12 (0,018)		
Khác biệt điều trị 95% CI				-0,05 -0,08; -0,01	-0,10 -0,14; -0,05
Giá trị p				$p = 0,005$	$p < 0,001$

CI = khoảng tin cậy; LS = bình phương tối thiểu; n = số lượng bệnh nhân trong dân số điều trị mục tiêu; SE = sai số chuẩn.

hứng minh sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng giảm 2 điểm trong sự thay đổi điểm đánh giá COPD (CAT) so với ban đầu tại Tuần 52. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với FF/VI (-0,5; 95% CI: -0,8; -0,2; $p < 0,001$) và so với UMEC/VI (-0,4; 95% CI: -0,8; -0,1; $p = 0,021$). Tỷ lệ đối tượng đáp ứng theo CAT (được xác định là ≤ 2 điểm so với ban đầu) tại Tuần 52 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân được điều trị Trelegy Ellipta (42%) khi so sánh với FF/VI (37%; tỷ số chênh 1,24; 95% CI: 1,14; 1,36; $p < 0,001$) và so với UMEC/VI (36%; tỷ số chênh 1,28; 95% CI: 1,15; 1,43; $p < 0,001$).

Khó thở được đánh giá sử dụng điểm số trọng tâm chỉ số khó thở thay đổi (TDI) tại Tuần 52, được đánh giá qua một phân nhóm bệnh nhân ($N = 5058$ từ 10 quốc gia: Bỉ, Canada, Cộng hòa Séc, Đan Mạch, Đức, Hà Lan, Ba Lan, Tây Ban Nha, Vương quốc Anh, Hoa Kỳ). Điều trị bằng Trelegy Ellipta ($n = 2029$) đã cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so với FF/VI ($n = 2014$), trung bình bình phương tối thiểu (LS) điểm số trọng tâm TDI lần lượt là 0,98 và 0,71, khác biệt là 0,27 (95% CI: 0,04; 0,49; $p = 0,020$). Tác động có ý nghĩa thống kê chưa được quan sát thấy giữa Trelegy Ellipta và UMEC/VI ($n = 1015$), trung bình LS điểm số trọng tâm TDI lần lượt là 0,98 và 0,89, khác biệt là 0,09 (95% CI: -0,19; 0,37; $p = 0,522$). Tỷ lệ đối tượng đáp ứng theo TDI (được xác định là tối thiểu có 1 đơn vị) cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm Trelegy Ellipta (36%), so với FF/VI (29%; tỷ số chênh 1,36; 95% CI: 1,19; 1,55; $p < 0,001$) và so với UMEC/VI (30%; tỷ số chênh 1,33; 95% CI: 1,13; 1,57; $p < 0,001$) tại Tuần 52.

Các nghiên cứu về hiệu quả hỗ trợ khác

Nghiên cứu 200812 là một nghiên cứu không thua kém kéo dài 24 tuần ($N = 1055$) so sánh bình hít đơn Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg) với liệu pháp đa bình hít sử dụng đồng thời fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) + umecclidinium (62,5 mcg), tất cả dùng mỗi ngày một lần, cho bệnh nhân có tiền sử đợt kịch phát mức độ trung bình hoặc nặng trong vòng 12 tháng trước đó. Trong nghiên cứu này, Trelegy Ellipta không thua kém hơn so với FF/VI + UMEC trong việc cải thiện FEV₁ đầy tại Tuần 24 so với ban đầu. Giới hạn không thua kém được chỉ định trước là 50 mL.

Umeclidinium với fluticasone furoate/vilanterol

Trong hai nghiên cứu đối chứng giả được kéo dài 12 tuần (200109 và 200110), việc dùng thêm umecclidinium (62,5 mcg) với fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) (100/25 mcg), một lần mỗi ngày ở các bệnh nhân trưởng thành được chẩn đoán lâm sàng mắc COPD, đã cho kết quả cải thiện có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa lâm sàng ở tiêu chí chính FEV₁ đầy vào Ngày 85 khi so với việc sử dụng giả được + FF/VI (124 mL [95% CI: 93; 154; $p < 0,001$] trong nghiên cứu 200109 và 122 mL [95% CI: 91; 152; $p < 0,001$] trong nghiên cứu 200110).

Các nghiên cứu kéo dài 12 tháng với fluticasone furoate/vilanterol

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song kéo dài 52 tuần (H2C102970 và H2C102871) so sánh tỷ lệ các đợt kịch phát mức độ trung bình/nặng hàng năm ở các bệnh nhân trưởng thành được chẩn đoán lâm sàng mắc COPD, được điều trị bằng FF/VI hoặc vilanterol một lần mỗi ngày. Kết quả phân tích tổng hợp từ hai nghiên cứu cho thấy điều trị bằng FF/VI 100/25 mcg mỗi ngày một lần cho kết quả giảm 27% tỷ lệ các đợt kịch phát COPD mức độ trung bình/nặng hàng năm khi so với vilanterol (95% CI: 16; 37; $p < 0,001$). Sự giảm nguy cơ các đợt kịch phát mức độ trung bình/nặng (dựa trên phân tích thời gian đến khi xuất hiện đợt kịch phát đầu tiên) và tỷ lệ các đợt kịch phát cần sử dụng corticosteroid đã được ghi nhận khi sử dụng FF/VI 100/25 mcg một lần mỗi ngày, khi so với vilanterol.

Thông tin phi lâm sàng

Các tác dụng dược lý và độc tính quan sát được với fluticasone furoate, umecclidinium hay vilanterol trong các nghiên cứu tiền lâm sàng là những tác dụng đặc trưng liên quan đến các glucocorticoid, thuốc kháng thụ thể muscarinic, hay thuốc chủ vận thụ thể beta₂-adrenergic. Khi sử dụng phối hợp fluticasone furoate, umecclidinium và vilanterol trên chó đã không có bất kỳ độc tính mới nào đáng kể hoặc bất kỳ đợt kịch phát nặng nào đúng như dự kiến liên quan đến từng thành phần fluticasone furoate, umecclidinium hoặc vilanterol riêng lẻ.

Tính gây ung thư/đột biến gen

Fluticasone furoate không gây độc tính gen trong một loạt nghiên cứu tiêu chuẩn và không thấy gây ung thư trong các nghiên cứu cho chuột cống hoặc chuột nhắt dùng thuốc hít suốt đời ở mức phơi nhiễm lần lượt là 0,6 hoặc 1,3 lần, tương tự như mức phơi nhiễm ở liều fluticasone furoate 200 mcg dành cho người, dựa trên diện tích dưới đường cong (AUC).

Umeclidinium không gây độc tính gen trong một loạt nghiên cứu tiêu chuẩn và không gây ung thư trong các nghiên cứu cho chuột nhắt hoặc chuột cống dùng thuốc hít suốt đời ở các mức phơi nhiễm lần lượt là ≥ 20 hoặc ≥ 17 lần mức phơi nhiễm umecclidinium 62,5 mcg trên lâm sàng ở người, dựa trên AUC.

Các nghiên cứu độc tính gen chỉ ra vilanterol không có nguy cơ gây độc tính gen ở người. Phù hợp với dữ liệu thu được từ các chất chủ vận beta₂ khác, trong các nghiên cứu cho thấy dùng vilanterol hít suốt đời đã gây tăng sinh ở cơ quan sinh sản ở chuột nhắt và chuột cống cái và tuyến yên ở chuột cống. Không có sự gia tăng tỷ lệ khối u ở chuột cống hoặc chuột nhắt khi phơi nhiễm với liều cao gấp 0,9 hoặc 22 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở người với liều dùng 25 mcg vilanterol dựa trên AUC.

Độc tính sinh sản

Cả fluticasone furoate lẫn umecclidinium và vilanterol đều không có tác động bất lợi nào lên khả năng sinh sản của chuột cống đực hay cái.

Fluticasone furoate không gây quái thai ở chuột cống hoặc thỏ, nhưng làm chậm sự phát triển ở chuột cống và gây sảy thai ở thỏ tại liều hít độc tính cho thú mẹ. Không có tác động trên sự phát triển của chuột cống khi phơi nhiễm gấp 3,0 lần mức phơi nhiễm lâm sàng trên người ở mức liều 200 mcg, dựa trên AUC. Fluticasone furoate không có tác dụng bất lợi đối với sự phát triển trước hoặc sau khi sinh ở chuột cống.

Umeclidinium không gây quái thai ở chuột cống hoặc thỏ. Trong một nghiên cứu trước và sau sinh, tiêm dưới da umecclidinium cho chuột cống đã làm giảm mức độ tăng cân và giảm tiêu thụ thức ăn của chuột mẹ và giảm nhẹ cân nặng của chuột mẹ trước khi cai sữa khi dùng liều 180 mcg/kg/ngày cho chuột mẹ (khoảng 61 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở người với umecclidinium 62,5 mcg, dựa trên AUC).

Vilanterol không gây quái thai ở chuột cống. Trong nghiên cứu sử dụng thuốc hít ở thỏ, vilanterol gây ra tác

đã umeclidinium cho chuột cống đã làm giảm mức độ tăng cân và giảm tiêu thụ thức ăn của chuột mẹ và giảm nhẹ cân nặng của chuột mẹ trước khi cai sữa khi dùng liều 180 mcg/kg/ngày cho chuột mẹ (khoảng 61 lần mức phơi nhiễm được dùng ở người với umeclidinium 62,5 mcg, dựa trên AUC).

Vilanterol không gây quái thai ở chuột cống. Trong nghiên cứu sử dụng thuốc hít ở thỏ, vilanterol gây ra tác động giống như tác động quan sát được khi dùng các chất chủ vận beta₂ khác (hở hàm ếch, mắt nhắm không kín, dính liền đốt ức và chân tay cong hoặc chân tay xoay bất thường). Khi tiêm dưới da, không có tác động nào xảy ra khi phơi nhiễm gấp 62 lần mức phơi nhiễm vilanterol 25 mcg ở người trên lâm sàng, dựa trên AUC. Vilanterol không gây ảnh hưởng bất lợi lên sự phát triển trước và sau sinh của chuột cống.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp có 1 dụng cụ hít chứa 30 liều hít.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi mở nắp:

Sau khi mở khay nhôm, sử dụng thuốc trong khoảng thời gian 01 tháng.

Ghi ngày dụng cụ hít nên được bỏ đi lên khoảng trống của nhãn dụng cụ hít. Ngày loại bỏ nên được ghi ngay khi dụng cụ hít được lấy ra khỏi khay.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN THUỐC

Bảo quản không quá 30°C.

Nếu bảo quản trong tủ lạnh, nên lấy thuốc ra để ở nhiệt độ phòng ít nhất 1 giờ trước khi sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).

TÍNH CHẤT VÀ CÁC THÀNH PHẦN CỦA BAO BÌ ĐÓNG GÓI

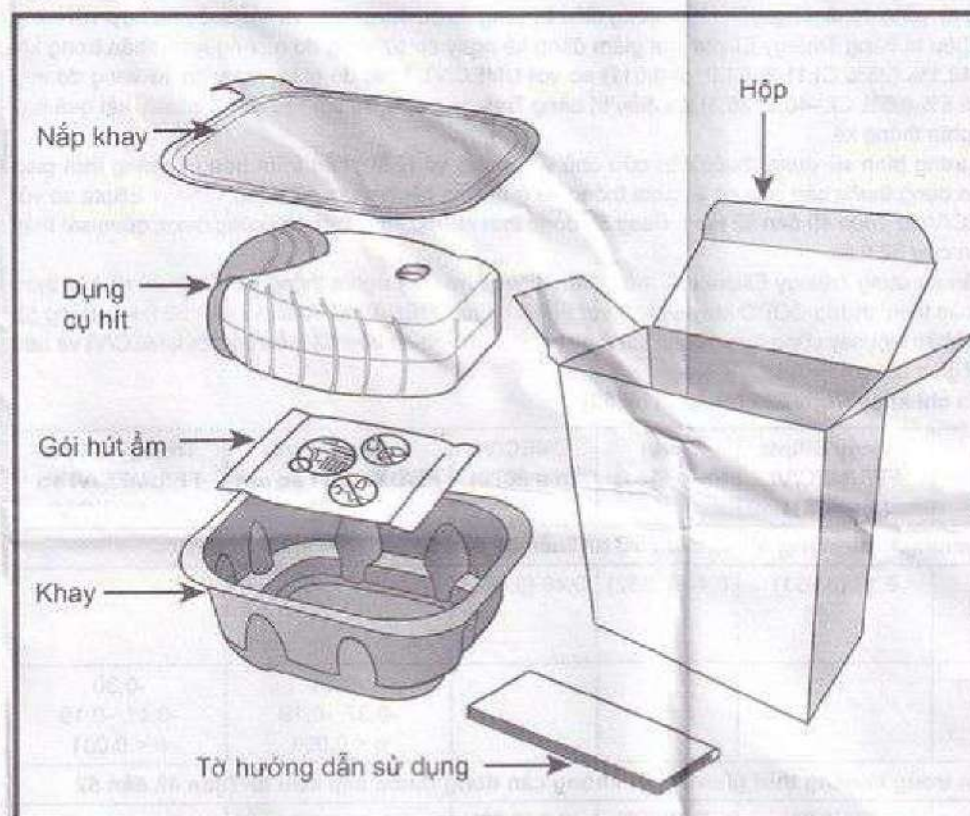
Dụng cụ hít Ellipta bằng nhựa bao gồm thân màu xám nhạt, một nắp đậy đầu ngậm màu be và một bộ đếm liều, được đóng gói trong một khay nhôm có một gói hút ẩm. Khay nhôm được hàn kín bằng một nắp nhôm có thể tháo ra.

Một dụng cụ hít có chứa 2 dải gồm 30 túi phồng được phân bố đều, mỗi túi phồng chứa một liều bột màu trắng.

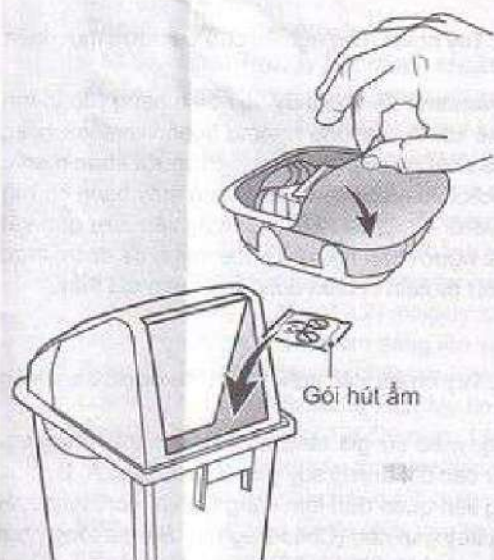
LƯU Ý KHI SỬ DỤNG

Khi sử dụng dụng cụ hít Ellipta lần đầu tiên, bạn không cần phải kiểm tra xem nó có hoạt động tốt hay không, và bạn không cần phải chuẩn bị gì đặc biệt trước khi dùng. Hãy làm theo từng bước hướng dẫn sau.

Hộp dụng cụ hít Ellipta có chứa



Dụng cụ hít được đóng gói trong một khay. Không mở khay cho đến khi bạn sẵn sàng hít một liều thuốc. Khi bạn sẵn sàng sử dụng dụng cụ hít của bạn, lật nắp để mở khay. Khay có chứa một gói hút ẩm, để chống ẩm. Bỏ gói hút ẩm đi – không được mở, ăn hay hít gói hút ẩm.



Khi bạn lấy dụng cụ hít ra khỏi khay đựng, nó sẽ ở vị trí "đóng". Không mở dụng cụ hít cho đến khi bạn đã sẵn sàng để hít một liều thuốc. Viết "ngày loại bỏ" lên khoảng trống trên nhãn dụng cụ hít. "Ngày loại bỏ" là 01 tháng kể từ ngày bạn mở khay. Xem trên bao bì đóng gói "ngày loại bỏ". Sau ngày này, dụng cụ hít không nên được sử dụng nữa.

Hướng dẫn từng bước dưới đây cho dụng cụ hít Ellipta 30 liều (cung cấp cho 30 ngày).

a) Đọc kỹ các chỉ dẫn sau trước khi sử dụng

Nếu bạn mở và đóng nắp đậy mà không hít thuốc, bạn sẽ mất liều thuốc đó.

Liều thuốc mất sẽ bị giữ bên trong dụng cụ hít, nhưng sẽ không sử dụng được nữa.

Không thể tính cơ hít phải thêm 1 liều thuốc hoặc hít phải liều thuốc gấp đôi trong một lần hít.

Nắp đậy

Mỗi lần bạn mở nắp này là bạn chuẩn bị 1 liều thuốc để hít.

Bộ đếm liều

Cho biết có bao nhiêu liều thuốc còn lại trong dụng cụ hít.

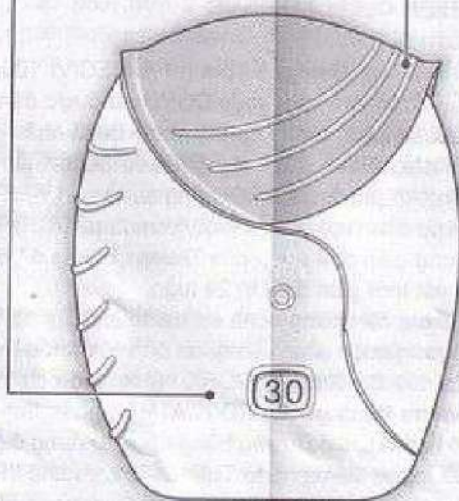
Trước khi sử dụng, dụng cụ hít chỉ chính xác 30 liều.

Nó sẽ giảm bớt 1 sau mỗi lần mở nắp đậy.

Khi còn dưới 10 liều thuốc, một nửa của bộ đếm liều sẽ có màu đỏ.

Sau khi bạn sử dụng liều cuối cùng, một nửa bộ đếm liều có màu đỏ và số 0 hiện ra. Khi đó dụng cụ hít của bạn đã hết thuốc.

Nếu sau đó bạn mở nắp đậy, bộ đếm liều sẽ chuyển từ đó một nửa thành đỏ toàn bộ.

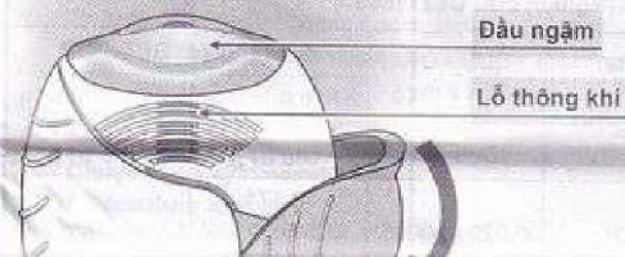


b) Chuẩn bị một liều thuốc

Chỉ mở nắp khi bạn đã sẵn sàng để dùng 1 liều thuốc.

Không lắc dụng cụ hít.

- Trượt nắp đậy xuống cho đến khi nghe tiếng "lách".





Bây giờ thuốc đã sẵn sàng để hít vào.
Bộ đếm liều sẽ giảm bớt 1 để xác nhận.

- Nếu bộ đếm liều không giảm xuống khi bạn nghe thấy tiếng "tách", dụng cụ hít sẽ không phóng thích thuốc. Mang dụng cụ hít đó đến được sỹ của bạn để được tư vấn.
- Không bao giờ được lắc dụng cụ hít.

c) Hít thuốc

Trong khi giữ dụng cụ hít xa khỏi miệng, thở ra hết sức có thể.

Không thở vào dụng cụ hít.

Đặt đầu ngậm vào giữa hai môi, khép môi vừa khít xung quanh.

Không để ngón tay chặn lỗ thông khí.



Đặt môi vừa khít đường viền của đầu ngậm để hít thuốc.

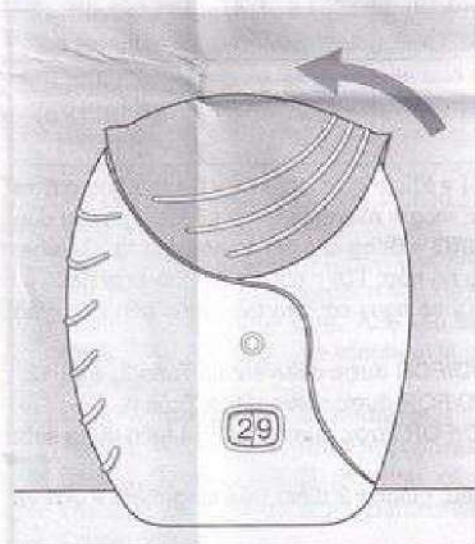
Không chặn lỗ thông khí bằng các ngón tay của bạn

- Hít vào một hơi dài, đều và sâu. Nín thở lâu nhất có thể (ít nhất 3-4 giây)
- Lấy dụng cụ hít ra khỏi miệng.
- Thở ra từ từ và nhẹ nhàng.

Có thể bạn sẽ không cảm thấy mùi vị hay cảm nhận thấy thuốc, ngay cả khi bạn sử dụng dụng cụ hít đúng cách. Trước khi đóng nắp đậy, nếu bạn muốn làm sạch đầu ngậm, hãy dùng một tờ khăn giấy khô.

d) Đóng dụng cụ hít và súc miệng

- Trượt nắp đậy lên trên hết mức có thể để đậy đầu ngậm.



- Súc miệng bằng nước sau khi sử dụng dụng cụ hít, không được nuốt. Điều này sẽ giúp bạn làm giảm nguy cơ bị tác dụng phụ là đau miệng hay đau họng.

SẢN XUẤT BỞI:

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0 DJ, Anh.

Nhãn hiệu sở hữu bởi hoặc cấp phép cho Tập đoàn GSK.

Dựa trên GDS12/IP113, ngày ban hành: 09 tháng 12 năm 2022

TREELL 0323-13/091222