

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEVROLİX 9 mcg/4,8 mcg aerosol inhalasyonu, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir püskürtmede;

Etkin madde:

Glikopironyum bromür 10,4 mcg

Formoterol fumarat dihidrat 5,75 mcg (5,5 mcg Formoterol fumarat'a eşdeğer)

Hastaya ulaşan her doz 9 mcg glikopironyum bromür ve 4,8 mcg formoterol fumarat eşdeğer 5,02 mcg formoterol fumarat dihidrat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için süspansiyon içeren ölçülü dozlu aerosol

Saşe içerisinde, gri renkli, turuncu kapaklı plastik aktivatör takılı dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BEVROLİX, kronik bronşit ve/veya amfizem dahil olmak üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda hava akımı obstrüksiyonunun uzun süreli idame tedavisi için endike olan glikopironyum bromür ve formoterol fumaratın kombinasyonudur.

Kullanım Sınırlamaları:

Akut bronkospazmın hafifletilmesinde veya astımın tedavisinde endike değildir. (bkz. Bölüm 4.4)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BEVROLİX, sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez iki püskürtme olarak sadece oral inhalasyon yoluyla uygulanmalıdır.

Günde iki kez, iki inhalasyondan fazla uygulanmamalıdır.

BEVROLİX'in ön kısmında ne kadar doz kaldığını gösteren bir sayaç bulunmaktadır. BEVROLİX, 120 doz içermektedir. Tüpe her basıldığında, ilaç püskürtülerek serbest bırakılacak ve sayaç bir miktar ilerleyecektir. Sayacın geri saymasına sebep olmamak için, inhaleleri düşürmemeye dikkat ediniz.

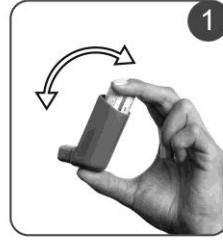
Uygulama şekli:

- 1) İnhaler ilk kez kullanılıyorsa, çalışıp çalışmadığı test edilmelidir. Ağızlık kapağı başparmak ve işaret parmağı arasında tutup hafifçe sıkılmalı ve çekerek çıkarılmalıdır.
- 2) Çalıştığından emin olmak için iyice çalkalanmalıdır, ağızlık kısmı hastadan uzak tutulmalı ve havaya bir inhalasyon püskürtmek üzere tüpe bastırılmalıdır. İnhaler bir haftadan veya daha uzun süreden beri kullanılmadıysa, havaya iki kez püskürtülmelidir. Hasta inhaleleri kullanmadan hemen önce mümkün olduğunca yavaş şekilde nefes almaya başlaması önemlidir.



İnhalelerin kullanılması

- 1) İnhaler kullanılırken ayağa kalkılmalı veya dik konumda oturulmalıdır.
- 2) Ağızlık kapağı çıkartılmalıdır. Ağızlığın temiz olduğundan ve üzerinde herhangi bir yabancı cisim olmadığından emin olmak için iç ve dış kısmı kontrol edilmelidir.
- 3) Gevşek yabancı cisimleri gidermek ve inhalelerin içeriğinin eşit şekilde karışmasını sağlamak üzere inhaleler 4-5 kez çalkalanmalıdır (resim 1).
- 4) İnhaler başparmak altta, ağızlık kısmının altına gelecek şekilde dik konumda tutulmalıdır. Mümkün olduğunca uzun süreli nefes verilmelidir (resim 2).
- 5) Ağızlık, ağızda dişlerinizin arasına yerleştirilmelidir. Dudaklarla ağızlığın etrafı kapatılmalıdır. Ağızlık ısırılmamalıdır (resim 3).
- 6) Ağızdan nefes alınmalıdır. Nefes almaya başladıktan hemen sonra bir doz ilaç püskürtmek üzere tüpün üstüne sıkıca bastırılmalıdır. Bu sakın ve derin bir şekilde nefes alırken yapılmalıdır (resim 4).
- 7) Hasta nefesini tutmalı, inhaleler ağızdan çıkarılmalı ve parmak inhalelerin üst kısmından çekilmelidir. Birkaç saniye kadar, rahat edebildiği süre boyunca hasta nefesini tutmaya devam etmelidir (resim 5).
- 8) Her bir ilaç dozu püskürtmenin arasında yaklaşık otuz saniye kadar beklenmelidir ve 3'ten 7'ye kadar olan adımlar uygulanmalıdır.



- 9) Daha sonra, hasta ağzını su ile çalkalayıp ve tükürmelidir. Bu ağızda ve boğazda aft olmasını ve sesinizin kısılmasını engellemeye yardımcı olabilir.
- 10) Kullandıktan hemen sonra ilacı tozdan korumak için daima ağızlık kapağı takılmalıdır. Ağızlık kapağı doğru şekilde takıldığında bir tık sesi ile yerine oturacaktır. Bu şekilde yerine oturmazsa hasta, ağızlık başlığını geri doğru çevirip tekrar denemelidir. Çok fazla kuvvet uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat ile farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≤ 30 mL/dk/1,73 m²) veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, BEVROLİX ancak beklenen faydanın potansiyel riskten daha fazla olması halinde kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat ile farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, formoterol fumarat ağırlıklı olarak karaciğer metabolizması ile atıldığından, karaciğer fonksiyonunun bozulması plazma içinde formoterol fumaratın birikmesine neden olabilir. Bu nedenle karaciğer hastalığı olan hastalar yakından izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

BEVROLİX'in çocuklarda kullanımı endike değildir. Glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat'ın pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Mevcut verilere dayanarak, geriatrik hastalarda BEVROLİX dozunun ayarlanması gerekli değildir, ancak bazı yaşlı hastalardaki fazla hassasiyet göz ardı edilemez.

Glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat'ın KOAH'a yönelik doğrulayıcı çalışmaları 65 yaş ve üstü 1.680 hastada yapılmıştır ve bunlardan 290'ı 75 yaş ve üstüdür. Bu hastalar ve daha genç olan hastalar arasında güvenlilik veya etkililikte herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

BEVROLİX; glikopironyum bromüre, formoterol fumarata veya ürünün herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tüm LABA'lar uzun süreli astım kontrol ilaçlarının kullanılmadığı astım hastalarında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4). BEVROLİX astım tedavisinde endike değildir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım

BEVROLİX astımı tedavi etmek için kullanılmamalıdır.

Paradoksal bronkospazm

Klinik çalışmalarda, önerilen dozda BEVROLİX ile paradoksal bronkospazm gözlenmemiştir. Paradoksal bronkospazm meydana gelirse, tıbbi ürünle tedavi durdurulmalı ve diğer tedaviler düşünülmelidir.

Akut kullanım için değildir

BEVROLİX, akut bronkospazm ataklarının tedavisi için, yani bir kurtarma tedavisi olarak endike değildir.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler etkiler, örneğin kardiyak aritmiler, atriyal fibrilasyon ve taşikardi, glikopironyum veya formoterol dahil muskarinik reseptör antagonistleri ve semptomimetiklerin uygulanmasından sonra görülebilir. Klinik olarak anlamlı kontrolsüz kardiyovasküler hastalığı olan hastalar klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. BEVROLİX, iskemik kalp hastalığı, taşiaritmiler veya şiddetli kalp yetmezliği gibi ciddi kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tirotoksikozu olan veya QTc aralığında uzama olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda da dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hipokalemi

β_2 -adrenerjik agonistler, kardiyak aritmilere duyarlılığı arttırabilen önemli hipokalemi oluşturabilir. Serum potasyumundaki azalma genellikle geçicidir ve takviye gerektirmez. Şiddetli KOAH hastalarında hipokalemi, hipoksi ve eşzamanlı tedavi ile güçlendirilebilir (bkz.Bölüm 4.5).

Hiperglisemi

Yüksek dozda β_2 adrenerjik agonistlerin solunması plazma glukozunda artışlara neden olabilir.

Antikolinerjik aktivite

Antikolinerjik aktivitesi nedeniyle gliko pironyum/ formoterol kombinasyonu, semptomatik prostat hiperplazisi, üriner retansiyonu veya dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz.Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Glikopironyum ağırlıklı olarak böbreklerden atıldığından, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL / dk) olan hastalar, diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olanlar dahil, yalnızca beklenen fayda potansiyel riskten daha ağır basarsa BEVROLİX ile tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, BEVROLİX yalnızca beklenen yarar potansiyel riskten ağır basarsa kullanılmalıdır (bkz.Bölüm 5.2). Bu hastalar, potansiyel advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

BEVROLİX, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Salmeterol, formoterol gibi uzun etkili β_2 agonistleri kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat ile ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Adrenerjik İlaçlar

Başka adrenerjik ilaçların herhangi bir yoldan uygulanacak olması halinde, BEVROLİX'in bir bileşeni olan formoterolün sempatik etkileri kuvvetlenebileceğinden dolayı bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Ksantin Türevleri, Steroidler veya Diüretikler

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretiklerle eşzamanlı tedavi, BEVROLİX'in bir bileşeni olan formoterol gibi β_2 adrenerjik agonistlerin hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri, Trisiklik Antidepresanlar, QTc Uzatan İlaçlar

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar veya QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlar, adrenerjik agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini artırabileceğinden dolayı, BEVROLİX, diğer β_2 -agonistlerinde olduğu gibi söz konusu ajanlar ile tedavi edilen hastalara azami dikkatle uygulanmalıdır. QTc aralığını uzattığı

bilinen ilaçlar, ventriküler aritmi riskini artırabilir.

Beta-Blokerler

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri (beta-blokerleri) ve glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat, eşzamanlı olarak uygulandığında birbirlerinin etkilerini engelleyebilir. Beta blokerleri, hem beta₂-agonistlerinin terapötik etkilerini engellemekte, hem de KOAH hastalarında ciddi bronkospazm yaratabilmektedir. Bu nedenle, KOAH hastaları normalde beta blokerlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte, belirli koşullar altında, örneğin, miyokard infarktüsünden sonra profilaksi olarak, KOAH hastalarında beta blokerlerin kullanımı için kabul edilebilir bir alternatif olmayabilir. Böyle bir durumda, kardiyoselektif beta-blokerler, dikkatli kullanılmaları koşuluyla düşünülebilir.

Antikolinerjikler

Eşzamanlı kullanılan antikolinerjik ilaçlarla ilave bir etkileşime girme potansiyeli vardır. Bu nedenle, glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat'ın diğer antikolinerjik içeren ilaçlarla birlikte uygulanmaması tavsiye edilir. Bu durum, antikolinerjik yan etkilerde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalar, BEVROLİX kullandıkları sırada hamile kalmaları halinde doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

BEVROLİX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Gebe kadınlarda, BEVROLİX ya da bileşenleri olan glikopironyum bromür ve formoterol fumarat ile yapılmış yeterli ve iyi kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. İnsanlarda yapılan tek doz çalışmaları, çok az miktarda glikopironyumun plasenta bariyerini geçtiğini bulmuştur. Hayvan çalışmaları, formoterol ve glikopironyum, tek tek, çok yüksek dozlarda / sistemik maruziyet seviyelerinde üreme çalışmalarında advers etkilere neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarına dayanarak insanlardaki yanıtın her zaman kestirilememesinden dolayı, BEVROLİX gerekli olmadıkça (gebelik sırasında yalnızca potansiyel faydanın fetüs açısından potansiyel riske ağır basması durumu) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Glikopironyum bromür: Sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla yetişkinler için önerilen maksimum günlük insan inhalasyon dozunun (MRHDID) sırasıyla yaklaşık 18.000 ve 270 katı (mg/m^2 bazında, sıçanlarda 65 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ maternal oral ve tavşanlarda 0,5 mg/kg 'lık maternal intramüsküler enjeksiyon) dozun teratojenik etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

İnsanlarda yapılan tek doz çalışmalarında, çok az miktarda glikopironyum bromürün plasenta bariyerini geçtiği belirlenmiştir.

Formoterol Fumarat: Formoterol fumaratın teratojenik, embriyosidal olduğu, doğumda ve laktasyon sırasında yavru kaybını arttırdığı ve sıçanlarda yavru ağırlıklarını azalttığı ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir.

Bu etkiler MRHDID'nin yaklaşık 1.500 (sıçan) ve 61.000 (tavşan) katında (mg/m^2 bazında, sıçanlarda 3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ve üzeri ve tavşanlarda 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ maternal oral dozlarda) gözlenmiştir.

Sıçan fetüslerinde, MRHDID'nin yaklaşık 1.500 katında (mg/m^2 bazında, 3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ve üzeri maternal oral dozlarda) umbilikal herni gözlenmiştir. Uzamış gebelik ve fetal brakignati, sıçanlarda MRHDID'nin yaklaşık 7.600 katında gözlenmiştir (mg/m^2 bazında, sıçanlarda 15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ maternal oral dozlarda). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, MRHDID'nin yaklaşık 600 katında (mg/m^2 bazında, sıçanlarda 1,2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ maternal inhalasyon dozlarında) teratojenik etki görülmemiştir.

Karaciğerde subkapsüler kistler, tavşan fetüslerinde MRHDID'nin yaklaşık 61.000 katı oral dozda gözlenmiştir (mg/m^2 bazında, tavşanlarda 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ maternal oral dozlarda). MRHDID'nin yaklaşık 3.600 katında teratojenik etki gözlenmemiştir (mg/m^2 bazında, 3,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ maternal oral dozlarda)

Laktasyon dönemi

Glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat'ın anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, formoterol fumarat dihidratın sütle atıldığını göstermektedir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BEVROLIX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BEVROLIX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Gebelik sonu ve doğum

Glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat'ın erken doğum ya da zamanında doğum üzerindeki etkilerini inceleyen iyi kontrollü insan çalışmaları bulunmamaktadır. Beta₂-agonistleri uterusun kasılmasına potansiyel olarak engel olabileceğinden, glikopironyum

bromür/formoterol fumarat dihidrat doğum sırasında yalnızca potansiyel fayda potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, formoterolün, sadece insanın formoterole maksimum maruziyetinden daha yüksek doz seviyelerinde doğurganlık üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Glikopironyum, sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır. Önerilen dozda uygulanan glikopironyum/formoterol fumarat kombinasyonunun insanlarda fertiliteyi etkilemesi olası değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BEVROLİX'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak baş dönmesi ve mide bulantısı, araç veya makine kullanırken dikkate alınması gereken yaygın yan etkilerdir.

4.8. İstenmeyen etkiler

BEVROLİX'in etkin maddelerinden biri olan formoterol fumarat gibi LABA'lar astıma bağlı ölüm riskini artırmaktadır. BEVROLİX astım tedavisinde endike değildir (bkz. Bölüm 4.4)

Güvenlik profilinin özeti

Güvenlik profili, kombinasyonun münferit bileşenlerine ilişkin antikolinerjik ve β_2 -adrenerjik sınıf etkileriyle karakterizedir. Klinik geliştirme programında (Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu alan 1.588 hastadan oluşur) bildirilen en yaygın yan etkiler baş ağrısı (% 1,9), mide bulantısı (% 1,4), kas spazmları (% 1,4) ve baş dönmesidir (% 1,3).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

İstenmeyen reaksiyonların tablo halinde listesi, glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu ile klinik çalışmalarda elde edilen deneyime ve ayrı bileşenlerle ilgili deneyime dayanmaktadır.

Bu bölümde listelenen advers reaksiyonlar sıklık açısından aşağıdaki kategorilere ayrılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü ve kaşıntı dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete

Yaygın olmayan: Endişe, huzursuzluk, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı¹, baş dönmesi

Seyrek: Titreme¹

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpitasyon, kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu², mide bulantısı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmları¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon²

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Göğüs ağrısı

¹ advers reaksiyon, formoterol ile ilgilidir.

² advers reaksiyon glikopironyum ile ilgilidir.

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullarda gerçekleştirildiğinden dolayı, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları doğrudan başka bir ilacın klinik çalışmalarında elde edilen oranlarla karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtamaz.

Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat klinik programına, 24 haftalık iki akciğer fonksiyonu çalışması, 28 haftalık uzun dönemli bir güvenlikli uzatma çalışması ve daha kısa süreli diğer 10 çalışma kapsamında olmak üzere 4.911 KOAH vakası dahil edilmiştir. Toplam 1.302 hasta, en az 1 doz glikopironyum bromür ve formoterol fumarat inhaler almıştır. Aşağıda açıklanan güvenlikli verileri, 24 haftalık iki çalışma ve 28 haftalık uzun süreli güvenlikli uzatma çalışmasına dayanmaktadır. Diğer çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar, bu doğrulayıcı çalışmalarda gözlemlenenlere benzerdir.

24 Haftalık Çalışmalar

Tablo 1'deki glikopironyum bromür ve formoterol fumarat inhaler ile görülen advers reaksiyonların insidansı, 24 haftalık, plasebo kontrollü iki çalışmadaki bildirimlere dayanmaktadır (Çalışma 1 ve 2; sırasıyla n = 2,100 ve n = 1,610). 3.710 hastanın %56'sı erkek ve %91'i de beyaz ırktandır. Ortalama yaş 63'tür ve ortalama sigara içme öyküsü 51 paket/yıl olup, bunların %54'ü mevcut sigara içicisi olarak tanımlanmıştır. Taramada, ortalama bronkodilatör sonrası öngörülen 1 saniye içindeki zorlanmış ekspirasyon hacmi

yüzdesi (FEV₁) %51'dir (aralık: %19 ila %82) ve ortalama yüzde reverzibilite %20'dir (aralık: %-32 ila %135).

Hastalar aşağıdaki tedavilerden birini almıştır: Günde iki kez, glikopironyum bromür ve formoterol fumarat inhaler, 18 mcg glikopironyum bromür, 9,6 mcg formoterol fumarat veya plasebo veya aktif kontrol.

Tablo 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Glikopironyum bromür/Formoterol Fumarat inhaler ile insidansı \geq %2 olan ve Plaseboya Göre Daha Sık Görülen Advers Reaksiyonlar

Advers Reaksiyonlar	Glikopironyum bromür (9 mcg) ve formoterol fumarat inhaler (4,8 mcg) (n=1036) %	Glikopironyum bromür 18 mcg BID (n=890) %	Formoterol Fumarat 9.6 mcg BID (n=890) %	Plasebo (n=443) %
Solunum bozuklukları, torasik ve mediastinal bozukluklar: Öksürük	4	3	2,7	2,7
İnfeksiyonlar ve İnfestasyonlar: İdrar yolu enfeksiyonu	2,6	1,8	1,5	2,3

Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat inhaler ile insidansı $>$ %1- $<$ %2 olan ancak plasebo ile karşılaştırıldığında daha sık görülen diğer advers reaksiyonlar arasında, artralji, göğüs ağrısı, diş apsesi, kas spazmları, baş ağrısı, orofarengeal ağrı, kusma, ekstremitelerde ağrı, baş dönmesi, anksiyete, ağız kuruluğu, düşme, grip, yorgunluk, akut sinüzit ve kontüzyon yer almaktadır.

Uzun Süreli Güvenlilik Uzatma Çalışması

28 haftalık uzun süreli bir güvenlilik uzatma çalışmasında, 1. Çalışmayı veya 2. Çalışmayı başarıyla tamamlayan 893 hasta, günde iki kez uygulanan glikopironyum bromür ve formoterol fumarat inhaler, glikopironyum bromür 18 mcg, formoterol fumarat 9,6 mcg veya aktif kontrol ile toplam tedavi süresi 52 hafta olacak şekilde 28 hafta daha tedavi edilmiştir. Hastalar 1. Çalışma veya 2. Çalışmanın ardından güvenlilik uzatma çalışmasına devam ettiklerinden, uzun süreli güvenlilik uzatma çalışmasının demografik ve başlangıç özellikleri yukarıda açıklanan plasebo kontrollü etkililik çalışmasındakilerle aynıdır. Uzun süreli güvenlilik çalışmasında bildirilen advers reaksiyonlar, 24 haftalık plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenenlere benzerdir.

İlave Advers Reaksiyonlar:

Formoterol fumarat bileşeni ile ilişkilendirilen diğer advers reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları, hiperglisemi, uyku bozukluğu, ajitasyon, huzursuzluk, tremor, bulantı, taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmilerdir (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller).

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: 0800 314 0008; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu, abartılı antikolinergik ve / veya β_2 -adrenergik belirti ve semptomlara yol açabilir; bunlardan en sık görülenleri bulanık görme, ağız kuruluğu, bulantı, kas spazmı, titreme, baş ağrısı, çarpıntı ve sistolik hipertansiyonu içerir.

Doz aşımı meydana gelirse, hasta gerektiği şekilde uygun izleme ile destekleyici şekilde tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenergikler ile antikolinergiklerin kombinasyonu, kortikosteroidlerle üçlü kombinasyonlar dahil

ATC kodu: R03AL07

Etki mekanizması

BEVROLIX iki bronkodilatör içerir: glikopironyum uzun etkili bir muskarinik antagonist (antikolinergik olarak da adlandırılır) ve formoterol hızlı etki başlangıcı olan uzun etkili β_2 -adrenergik bir agonist.

Glikopironyum, M1 ila M5 muskarinik reseptörlerinin alt tiplerine benzer afiniteye sahiptir. Hava yollarında, düz kasta M3 reseptörünün inhibisyonu yoluyla bronkodilatasyona yol açan farmakolojik etkiler sergiler. Formoterol, adenilat siklaza aktivasyonu yoluyla siklik AMP'deki artışın bir sonucu olarak hava yolu düz kasının doğrudan gevşemesine neden olur. Bu maddelerin farklı etki mekanizmalarına sahip kombinasyonu, tek başına her iki bileşenle kullanıma kıyasla ilave etkinlik ile sonuçlanır.

Akciğerin merkezi ve periferik hava yollarındaki muskarinik reseptörlerin ve β_2 adrenoseptörlerin farklı yoğunluğunun bir sonucu olarak, muskarinik antagonistler merkezi hava yollarını gevşetmede ve β_2 -adrenergik agonistler periferik hava yollarını gevşetmede

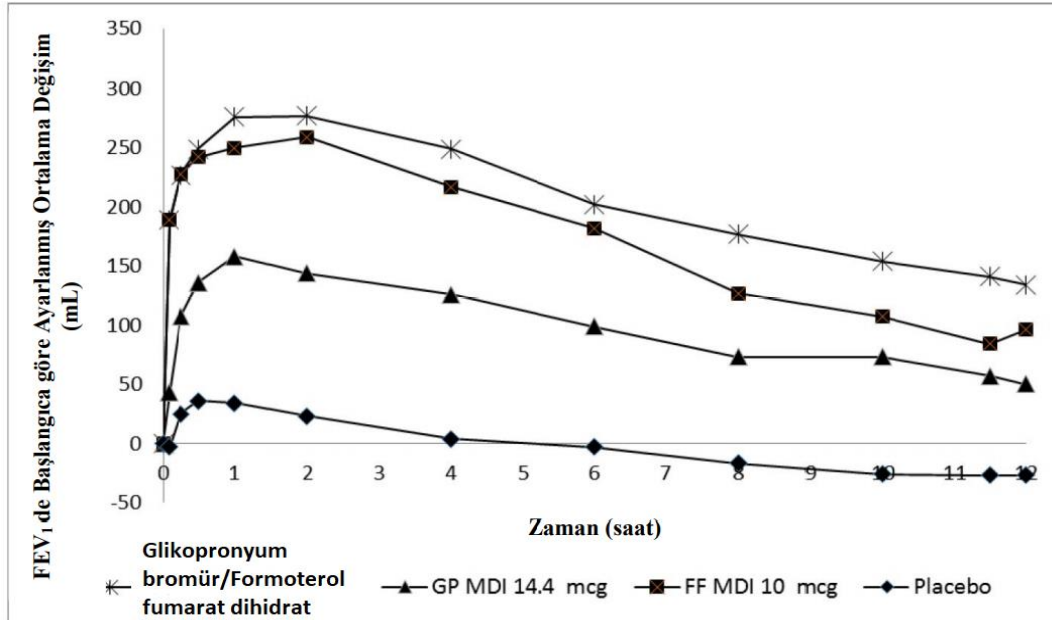
daha etkilidir; kombinasyon tedavisi ile hem merkezi hem de periferik hava yollarının gevşemesi, akciğer fonksiyonu üzerindeki yararlı etkilerine katkıda bulunabilir.

Farmakodinamik etkiler

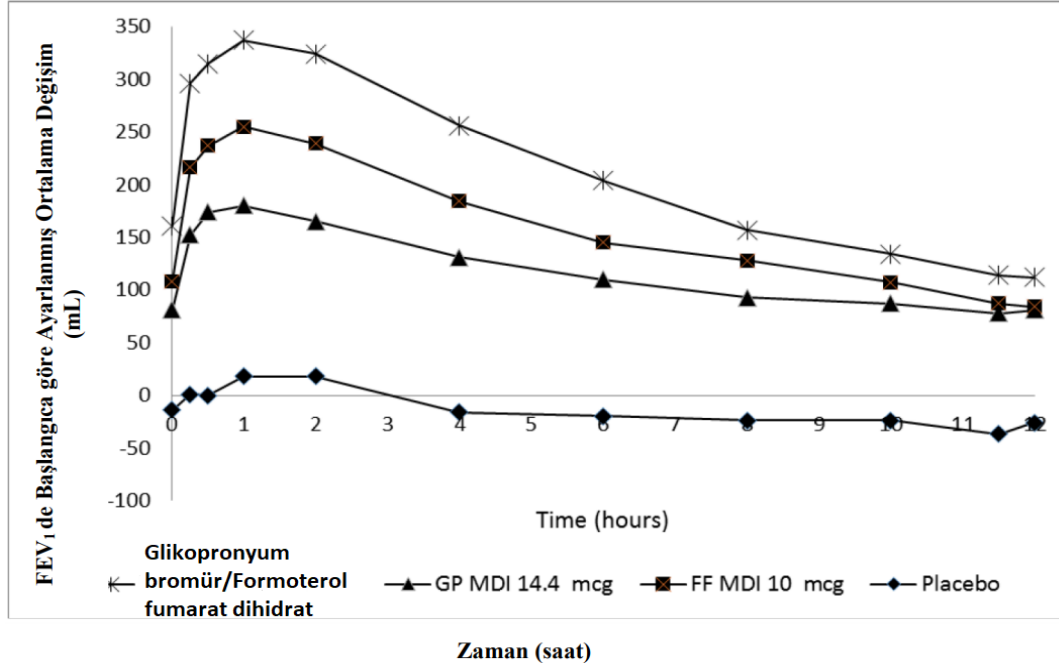
Üç Faz III'te, 24 haftalık çalışmalarda (PINNACLE 1, PINNACLE 2 ve PINNACLE 4) glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu, akciğer fonksiyonunda plaseboya göre iyileşmeler sağlamıştır (1 saniyede sabah doz öncesi çukur zorlu ekspiratuar hacim [FEV₁] ile ölçüldüğü gibi) 1. Günde ilk dozun uygulanmasını takiben 5 dakika sonra etki başlangıcını göstermiştir (plaseboya göre sırasıyla PINNACLE 1, PINNACLE 2 ve PINNACLE 4'te 187 mL, 186 mL ve 179 mL iyileşme [p <0,001]). PINNACLE 1'den Gün 1 ve Hafta 12'deki seri FEV₁ ölçümlerinden elde edilen ortalama bronkodilatör etkisi Şekil 1'de gösterilmektedir. PINNACLE 2'de sonuçlar PINNACLE 1'de gözlemlenenlere benzerdi.

Şekil 1: 1. günde ve 12. haftada zaman içinde FEV₁'de başlangıca göre ortalama değişim

1. GÜN



12. HAFTA



Kardiyak elektrofizyoloji

69 sağlıklı denekte yapılan plasebo ve aktif kontrollü (moksifloksasin) kapsamlı bir QT çalışması, 10 ms'lik bir eşik kullanılarak QT aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermedi. Başlangıçta ve bireysel olarak düzeltilmiş QT'de plaseboya göre en büyük ortalama (%90 üst güven sınırı) farklar sırasıyla 3,1 (4,7) ms ve 7,6 (9,2) ms'dir ve glikopironyum / formoterol, önerilen dozun sekiz katı glikopironyum ve önerilen formoterol dozunun dört katıdır.

Klinik etkililik

Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu için klinik geliştirme programı, orta ila çok şiddetli KOAH'lı 5.433 hastada (PINNACLE 1, PINNACLE 2 ve PINNACLE 4) üç 24 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup pivot Faz III çalışmasını içeriyordu.

Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler

PINNACLE 1, PINNACLE 2 ve PINNACLE 4 çalışmalarında, glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu plasebo, glikopironyum ve formoterole göre 24 hafta boyunca dip FEV₁'de iyileşmeler gösterdi (p <0,0001) [bakınız Tablo 2]. Zamanla bronkodilatör etkide azalma olmadı. Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu ayrıca plasebo, glikopironyum ve formoterole göre dozdan sonraki 2 saat içinde zirve FEV₁'de iyileşmeler gösterdi (p <0,0001) [bkz. Tablo 2].

Yaş, cinsiyet, hava akımı limitasyonu derecesi, başlangıç semptomları, sigara içme durumu veya inhale kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak trough FEV₁'de iyileşmeler olmuştur.

Semptomatik sonuçlar

Nefes darlığı:

PINNACLE 1 ve PINNACLE 2'de glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu, plasebo ve glikopironyuma kıyasla 24 hafta boyunca Kendi Kendine Uygulanan Bilgisayarlı Geçiş Dispne İndeksi (KKU BGDİ) odak skoru ile gösterildiği gibi nefes darlığında iyileşmeler sağladı (bkz. Tablo 2). PINNACLE 2'de formoterol ile karşılaştırıldığında gelişmeler gözlenmiştir (bkz. Tablo 2). PINNACLE 4'te glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu, plasebo ve glikopironyuma kıyasla 24 hafta boyunca TDI odak skoru ile gösterildiği gibi nefes darlığında iyileşmeler sağladı (bkz. Tablo 2).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi:

PINNACLE 1, PINNACLE 2 ve PINNACLE 4'te glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) toplam skorunda plasebo ve glikopironyuma kıyasla 24 haftada bir azalma ile gösterildiği gibi hastalığa özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bir iyileşme sağladı. [bkz. Tablo 2]. PINNACLE 1 ve PINNACLE 2'de formoterole kıyasla iyileşmeler vardı.

Tablo 2. Akciğer fonksiyonu, semptomatik ve sağlıkla ilgili 24 haftalık yaşam kalitesi sonuçları

Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu ile tedavi karşılaştırmaları	Tedavi farkı (% 95 güven aralıkları, p değeri)				
	Çukur FEV1 (ml) ^a	Tepe FEV1 (ml)	SAC-TDI / TDI Odak Puanı ^b	SGRQ toplamı Puan	Günlük kurtarma Ventolin (inhalasyon / gün) ^c
PINNACLE 1					
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=526) ile plasebo (N=219)	158 (132, 183) p<0,0001	288 (259, 317) p<0,0001 [#]	0,47 (0,21, 0,72) p=0,0003	-2,39 (-4,07, -0,71) p=0,0053 [#]	-1,08 (-1,43, -0,73) p<0,0001 [#]
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=526) ile Glikopironyum (N=451)	60 (39, 80) p<0,0001	123 (100, 146) p<0,0001 [#]	0,27 (0,07, 0,47) p=0,0086 [#]	-1,9 (-3,24, 0,57) p=0,0052 [#]	-0,26 (-0,53, 0,01) p=0,0619
Glikopironyum bromür ve formoterol	64 (44, 84) p<0,0001	81 (59, 104) p<0,0001 [#]	0,16 (-0,03, 0,36) p=0,1060	-0,75 (-2,08, 0,57) p=0,2640	-0,01 (-0,27, 0,26) p=0,9683

fumarat kombinasyonu (N=526) ile Formoterol fumarat (N=449)					
PINNACLE 2					
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=510) ile plasebo (N=223)	129 (103, 155) p<0,0001	278 (249, 308) p<0,0001	0,33 (0,11, 0,56) p=0,0041	-1,66 (-3,34, 0,02) p=0,0534	-1,04 (-1,37, -0,72) p<0,0001
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=510) ile Glikopironyum (N=439)	55 (34, 76) p<0,0001	129 (106, 153) p<0,0001	0,21 (0,03, 0,4) p=0,0199	-1,28 (-2,62, 0,06) p=0,0605	-0,57 (-0,83, -0,31) p<0,0001
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=510) ile Formoterol fumarat (N=437)	57 (36, 78) p<0,0001	76 (52, 99) p<0,0001	0,28 (0,1, 0,46) p=0,0028	-1,22 (-2,56, 0,13) p=0,0760	-0,29 (-0,55, -0,03) p=0,0274 [#]
PINNACLE 4					
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=551) ile plasebo (N=235)	155 (129, 180) p<0,0001	293 (265, 321) p<0,0001	0,80 (0,47, 1,13) p<0,0001	-3,50 (-5,18, -1,82) p<0,0001	-0,98 (-1,47, -0,49) p<0,0001
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu (N=551) ile Glikopironyum (N=474)	55 (35, 76) p<0,0001	141 (119, 163) p<0,0001	0,33 (0,07, 0,59) p=0,0125	-1,62 (-2,94, -0,3) p=0,0165	-0,77 (-1,16, -0,38) p<0,0001
Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu	72 (52, 92) p<0,0001	97 (75, 119) p<0,0001	0,15 (-0,11, 0,41) p=0,2530	-0,27 (-1,59, 1,05) p=0,6908	-0,41 (-0,8, -0,03) p=0,0345 [#]

(N=551) ile Formoterol fumarat (N=480)					
--	--	--	--	--	--

^N Tedavi Niyeti popülasyonundaki sayı

^a Tüm çalışmalardaki birincil uç nokta

^b PINNACLE 1 ve PINNACLE 2, SAC-TDI kullandı. PINNACLE 4, TDI kullandı. SAC-TDI, yalnızca PINNACLE 1 ve PINNACLE 2'de birincil uç noktadır

^c PINNACLE 4'teki Rescue Ventolin Kullanıcı Popülasyonundan

[#] Bu çalışmada hiyerarşik bir istatistiksel test prosedürü kullanılmıştır ve bu karşılaştırma istatistiksel anlamlılık elde etmeyen bir karşılaştırmanın altındadır. Bu nedenle, bu karşılaştırmanın istatistiksel önemi çıkarılamaz.

KOAH Alevlenmeleri

Bireysel çalışmalar, tedavilerin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmamıştır ve şiddetli bir alevlenme veya 2'den fazla orta derecede alevlenme meydana gelirse hastalar çalışmalardan çıkarılmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, KOAH'taki pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde Glikopironyum bromür ve formoterol fumarat kombinasyonu ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etti (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Glikopironyum ve formoterol kombinasyonunun solunmasını takiben, her bileşenin farmakokinetiği, her bir aktif madde ayrı ayrı uygulandığında gözlemlenenlere benzerdi. Farmakokinetik amaçlar için her bir bileşen bu nedenle ayrı ayrı düşünülebilir.

Emilim

KOAH hastalarında glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat'ın inhalasyon yoluyla uygulanmasından sonra glikopironyum 5 dakikada, formoterol fumarat 20-60 dakikada C_{maks} 'a ulaşmıştır. Kararlı duruma, tekrarlanan glikopironyum bromür/formoterol fumarat dihidrat dozundan sonra 2-3 gün içerisinde ulaşılması beklenmektedir ve maruz kalma derecesi ilk dozdan sonraki maruz kalma derecesinden yaklaşık 2,3 kat ve 1,5 kat daha yüksektir.

Sağlıklı gönüllülerde glikopironyum ve formoterol kombinasyonunun ile yapılan bir akciğer birikimi çalışması, nominal dozun ortalama % 38'inin akciğerde biriktiğini göstermiştir. Hem merkezi hem de çevresel birikim gözlemlendi.

Dağılım

Glikopironyum bromür: Popülasyon farmakokinetik analizi, tahmini V_d/F (merkezi kompartımanın hacmi) ve V_2/F 'nin (periferik kompartımanın hacmi) sırasıyla 951 L ve 2019 L olduğunu göstermiştir.

Formoterol Fumarat: Popölasyon farmakokinetik analizi, tahmini V_c/F (merkezi kompartımanın hacmi) ve V_2/F 'nin (periferik kompartımanın hacmi) sırasıyla 948 L ve 434 L olduğunu göstermiştir. 10-500 nmol/L konsantrasyon aralığında, formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %46 ila %58 arasında değişmiştir.

Biyotransformasyon

Glikopironyum bromür: Yayınlanan literatürden elde edilen bilgilere dayanarak, metabolizma, glikopironyum bromürün genel eliminasyonunda küçük bir rol oynamaktadır.

In vitro çalışmalar, glikopironyumun sitokrom P450'nin herhangi bir alt tipini inhibe etmediğini ve CYP1A2, 2B6 veya 3A4 indüksiyonu olmadığını göstermektedir.

Formoterol Fumarat: Primer formoterol metabolizması, doğrudan glukoronidasyon ve inaktif metabolitlere konjügasyonun izlediği O-demetilasyonun aracılığı ile gerçekleşmektedir. Sekonder metabolik yollar, deformasyon ve sülfat konjügasyonunu içermektedir. CYP2D6 ve CYP2C'nin, O-demetilasyondan birinci derecede sorumlu olduğu tespit edilmiştir.

In vitro çalışmalar, formoterolün terapötik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmediğini göstermektedir.

Eliminasyon

Glikopironyum bromür: Radyoaktif işaretli 0,2 mg glikopironyum bromürün IV uygulanmasını takiben, dozdan 48 saat sonra dozun %85'i idrardan ve safrada da bir miktar radyoaktivite geri kazanılmıştır. Popölasyon farmakokinetiği analizi ile elde edilen terminal eliminasyon yarı ömrü 15 saattir.

Formoterol Fumarat: Oral ve IV yollardan eşzamanlı olarak radyoaktif işaretli formoterol uygulamasının ardından, sağlıklı dört gönüllü üzerinde formoterolün atılımına ilişkin bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, radyoaktif işaretli formoterolün %62'si idrarla atılırken, %24 ise feçes ile atılmıştır. Popölasyon farmakokinetiği analizi ile elde edilen terminal eliminasyon yarı ömrü 13 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Oral inhalasyondan sonra glikopironyum (doz aralığı: 14,4 ila 115,2 mcg) ve formoterol (doz aralığı: 2,4 ila 19,2 mcg) için doğrusal farmakokinetik gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar

Mevcut verilere dayanarak, geriyatrik hastalarda glikopironyum ve formoterol kombinasyonunun dozajının ayarlanması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin glikopironyum bromür ve formoterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren özel çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte, formoterol esas olarak hepatik metabolizma yoluyla elimine edildiğinden, şiddetli karaciğer yetmezliği olan

hastalarda maruziyette artış beklenebilir. Glikopironyum esas olarak sistemik dolaşımdan renal atılımla atılır ve bu nedenle karaciğer yetmezliğinin güvenli olmayan sistemik maruziyete yol açması beklenmez.

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin glikopironyum bromür ve formoterolün farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren özel çalışmalar yapılmamıştır. Böbrek bozukluğunun glikopironyum ve formoterole 12 haftaya kadar maruz kalma üzerindeki etkisi, bir popülasyonun farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), 30-196 mL / dakika arasında değişmiştir ve orta dereceli ile böbrek yetmezliği aralığını temsil etmektedir. Orta-şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR 30-45 mL / dak) olan KOAH hastalarında sistemik maruziyet (EAA₀₋₁₂), normal böbrek fonksiyonu olan (eGFR > 90 mL/dak'lik eGFR) KOAH'lı hastalara kıyasla glikopironyum için yaklaşık% 30 daha yüksektir.). Hem düşük vücut ağırlığı hem de orta-şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan KOAH hastaları, glikopironyuma sistemik maruziyetin yaklaşık iki katına çıkabilir. Böbrek fonksiyonunun formoterole maruziyeti etkilemediği bulunmuştur.

Diğer özel popülasyonlar

Toplam 311 KOAH hastasında toplanan verilere dayalı olarak glikopironyumun popülasyon farmakokinetik analizi gerçekleştirilmiştir. Glikopironyumun farmakokinetiği en iyi, birinci dereceden absorpsiyon ve lineer eliminasyona sahip iki bölmeli bir dispozisyon modeli ile tanımlanmıştır. Glikopironyumun tipik klirensi (CL / F) 124 L / saattir.

Toplam 437 KOAH hastasında toplanan verilere dayanarak formoterolün popülasyon farmakokinetik analizi gerçekleştirildi. Formoterolün farmakokinetiği en iyi, birinci dereceden emilim hız sabiti ve doğrusal eliminasyona sahip iki bölmeli bir düzenleme modeli ile tanımlanmıştır. Formoterolün tipik klirensi (CL / F) 99 L / saattir.

Yaş, cinsiyet ve ağırlığın glikopironyum ve formoterolün farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisine bağlı olarak doz ayarlamalarına gerek yoktur.

Sağlıklı Japon ve Batılı denekler arasında her iki bileşik için toplam sistemik maruziyette (EAA) önemli bir fark yoktu. Diğer etnik kökenler veya ırklar için maruziyeti karşılaştırmak için yetersiz farmakokinetik veri mevcuttur.

İlaç Etkileşimleri

İnhalasyon yoluyla kombinasyon halinde glikopironyum bromür ve formoterol fumarat uygulandığında farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir. Glikopironyum bromür veya formoterol fumarat ile spesifik ilaç-ilâç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin konvansiyonel çalışmalara göre insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Köpeklerde glikopironyum ve formoterol kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda başlıca kardiyovasküler sistem üzerinde hiperemi, taşikardi, aritmiler ve miyokardiyal lezyonlardan oluşan etkiler dahil gözlemlenen toksisite, formoterolün farmakolojik etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, yüksek doz β -adrenoseptör agonistlerinin uygulanmasından sonra görülen bilinen farmakolojik belirtilerdir. Glikopironyuma atfedilebilecek hiçbir önemli etki görülmemiştir.

Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyet ve implantasyon kayıplarında erkek sıçanlarda doğurganlığın biraz azaldığını ve ayrıca klinik kullanım sırasında ulaşılanlara göre önemli ölçüde daha yüksek sistemik maruziyetlerde erken doğum sonrası hayatta kalma ve doğum ağırlığının azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, bu hayvan deneysel sonuçlarının insanla pek ilgisi yoktur. Formoterol ile tedavi edilen sıçanlarda ve farelerde uterus leiomyom insidansında hafif bir artış gözlenmiştir; yüksek doz β_2 -adrenoreseptör agonistlerine uzun süre maruz kaldıktan sonra kemirgenlerde bir sınıf etkisi olarak kabul edilen bir etkidir.

Glikopironyum ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, sıçan ve tavşan fetal ağırlıklarının azaldığını ve klinik kullanım sırasında ulaşılanlara göre çok daha yüksek sistemik maruziyetlerde sütten kesilmeden önce sıçan yavrularının vücut ağırlığı artışının düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda ve farelerde 2 yıllık çalışmalarda kanserojenlik kanıtı görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon (PVP) K 25

Polietilen Glikol (PEG) 1000

HFA 134 a Pharma Grade

6.2. Geçimsizlikler

-

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Saşeler açıldıktan sonra 3 ay içerisinde kullanılmalıdır.

Metal tüp basınçlı sıvı içermektedir. Boş olduğunu düşünseniz bile tüpü delmeyiniz, kırmayınız veya yakmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için ambalaj malzemesi olarak 120 dozluk ölçüm valfli 14 ml alüminyum vialler (tüp) kullanılmaktadır. Her kanister (tüp ve valf) inhaler kullanımının amacına uygun bir

şekilde gerekli püskürtmeyi yapması için gri renkli gövde ve turuncu renkli kapağından oluşan sayaçlı plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiş olup saşelenmiştir. Bir kutu içinde 1 adet saşe, desikant ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/144

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ