

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRİMİCA GENUAİR 340 mikrogram/12 mikrogram inhalasyon tozu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Verilen her doz (ağızlıktan çıkan doz) 396 mikrogram aklidinyum bromür (340 mikrogram aklidinyuma eşdeğer) ve 11,8 mikrogram formoterol fumarat dihidrat içerir. Bu, ölçülü 400 mikrogram aklidinyum bromür dozu (343 mikrogram aklidinyuma eşdeğer) ve ölçülü 12 mikrogram formoterol fumarat dihidrat dozuna karşılık gelir.

Yardımcı madde:

Verilen her doz yaklaşık 11 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir (sığır sütü kaynaklı)

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İnhalasyon tozu.

Dahili bir doz göstergesi ve turuncu bir dozaj düğmesi olan beyaz bir inhalatörde beyaz veya beyaza yakın toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BRİMİCA GENUAİR, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan yetişkin hastalarda semptomları hafifletmek için idame bronkodilatör tedavisi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Önerilen doz, günde iki kez bir inhalasyon BRİMİCA GENUAİR 340 mikrogram/12 mikrogramdır.

Bir dozun kaçırılması durumunda, kaçırılan doz mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır ve bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır. Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli

İnhalasyon yoluyla kullanım içindir.

Genuair inhalatörü, hastaların daha önce kullanmış olduğu inhalatörlerden farklı olarak çalışabileceğinden, hastaya ürünün doğru şekilde nasıl uygulanacağı konusunda bilgi verilmelidir. Hastalara, her bir inhalatörle birlikte ambalajlanmış olan Kullanım Talimatlarındaki Uygulama Talimatlarını dikkatlice okumaları için bilgi vermek önemlidir.

Uygulama Talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir. (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir. (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir. (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde KOAH endikasyonu için BRİMİCA GENUAİR'in ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Aklidinyum bromür veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım:

BRİMİCA GENUAİR astımda kullanılmamalıdır, BRİMİCA GENUAİR'in astımda klinik çalışmaları yapılmamıştır.

Paradoksal bronkospazm:

Klinik çalışmalarda, paradoksal bronkospazm önerilen BRİMİCA GENUAİR dozunda gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, diğer inhalasyon tedavilerinde paradoksal bronkospazm gözlemlenmiştir. Bu durum gerçekleşirse, tıbbi ürün durdurulmalı ve diğer tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut kullanım için değildir:

BRİMİCA GENUAİR, akut bronkospazm ataklarının tedavisi için endike değildir.

Kardiyovasküler etkiler:

Daha önce 6 ay boyunca bir miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anginası, önceki 3 ay içinde yeni tanı konulan aritmisi, 470 milisaniye üzerinde QTc'si (Bazett yöntemi) veya önceki 12 ay içinde "New York Kalp Derneği"ne göre kalp yetmezliği fonksiyonel sınıfı III ve IV için hastaneye yatırılan hastalar klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır, bu nedenle bu hasta gruplarında BRİMİCA GENUAİR dikkatli kullanılmalıdır.

β_2 -adrenerjik agonistler bazı hastalarda nabız hızı ve kan basıncının artması, T dalgasının düzleşmesi, ST segmenti depresyonu ve QTc aralığının uzaması gibi elektrokardiyogram

(EKG) değişiklikleri ile sonuçlanabilir. Bu gibi etkilerin ortaya çıkması durumunda tedavinin kesilmesi gerekebilir. Uzun etkili β_2 -adrenerjik agonistler bilinen ya da QTc aralığı uzaması öyküsü olan veya QTc aralığını etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Sistemik etkiler:

BRİMİCA GENUAİR, ciddi kardiyovasküler hastalıkları, konvülsif bozuklukları, tirotoksikozu ve feokromositoması olan hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Hipergliseminin ve hipokaleminin metabolik etkileri yüksek dozda β_2 -adrenerjik agonistlerle gözlemlenebilir. Faz III klinik çalışmalarda, BRİMİCA GENUAİR ile kan glukozundaki belirgin artışların sıklığı düşüktür (%0,1) ve plaseboya benzerdir. Hipokalemi genellikle geçicidir, takviye gerektirmemektedir. Şiddetli KOAH hastalarında hipokalemi, hipoksi ve eş zamanlı tedavi ile güçlenebilir (bkz. bölüm 4.5). Hipokalemi kardiyak aritmilere duyarlılığı arttırır.

BRİMİCA GENUAİR, antikolinergik aktivitesi nedeniyle semptomatik prostat hiperplazisi, üriner retansiyonu veya dar açılı glokomu olan hastalarda (ürünün gözle doğrudan teması uzak ihtimal olsa da) dikkatli kullanılmalıdır. Antikolinergik tedavi ile gözlemlenen ağız kuruluğu, uzun vadede diş çürüğü ile ilişkili olabilir.

Yardımcı maddeler:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

KOAH tıbbi ürünleri

BRİMİCA GENUAİR'in diğer antikolinergik ve/veya uzun etkili β_2 -adrenerjik agonist içeren tıbbi ürünler ile eş zamanlı kullanımı araştırılmamıştır ve önerilmemektedir.

BRİMİCA GENUAİR ile resmi *in vivo* ilaç etkileşim çalışması yapılmamış olmasına rağmen, kısa etkili β_2 -adrenerjik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve solunan steroidler dahil olmak üzere diğer KOAH tıbbi ürünleriyle birlikte ilaç etkileşimlerinin klinik kanıtı olmadan birlikte kullanılmıştır.

Metabolik etkileşimler

In vitro çalışmalar, terapötik dozda aklidinyum veya metabolitlerinin P-glikoprotein (P-gp) substrat ilaçları veya sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ve esterazları ile metabolize edilen ilaçlarla etkileşime neden olmasının beklenmediğini göstermiştir. Formoterol, CYP450 enzimlerini terapötik olarak ilgili konsantrasyonlarda inhibe etmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Hipokalemik tedavi

Metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretiklerle eş zamanlı tedavi, β_2 -adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkisini artırabilir, bu nedenle birlikte kullanımlarında dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

β -adrenerjik blokerler

β -adrenerjik blokerleri, β_2 -adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Eğer β -adrenerjik blokerleri (göz damlaları dahil) gerekliyse, kardiyoselektif beta-adrenerjik blokerleri tercih edilmekle birlikte bunların da dikkatli kullanılmaları gerekmektedir.

Diğer farmakodinamik etkileşimler

BRİMİCA GENUAİR, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler veya makrolidler gibi QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler ile tedavi edilen hastalara dikkatle uygulanmalıdır, çünkü bu tıbbi ürünler BRİMİCA GENUAİR'in bir bileşeni olan formoterolün kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini kuvvetlendirilebilir. QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler, ventriküler aritmi riskinin artışıyla ilişkilidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda aklidinyum bromürün kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda aklidinyumun formoterol ile kombinasyon halinde kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, aklidinyum için üreme toksisitesinin bulunduğunu ve formoterol ile yapılan üreme çalışmalarında advers etkiler göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BRİMİCA GENUAİR sadece beklenen faydalar potansiyel risklerden daha ağır basarsa gebelik sırasında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Aklidinyum (ve/veya metabolitleri) veya formoterolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, az miktarda aklidinyum (ve/veya metabolitleri) ve formoterolün süre geçtiğini gösterdiğinden BRİMİCA GENUAİR'in emziren kadınlar tarafından kullanılması, sadece kadın için beklenen faydanın bebek için muhtemel olan riskten daha büyük olması durumunda dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlardaki çalışmalar, aklidinyum ve formoterole maksimum insan maruziyetinden sadece çok daha yüksek doz seviyelerinde doğurganlıkta hafif düşüşler göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bununla birlikte, önerilen dozda uygulanan BRİMİCA GENUAİR'in insanlarda doğurganlığı etkileme ihtimali olduğu düşünülmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BRİMİCA GENUAİR, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya önemsiz bir etkiye sahiptir. Bulanık görme veya baş dönmesinin meydana gelmesi araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili sunumu, BRİMİCA GENUAİR ve her bir bileşenle deneyimlere dayanmaktadır.

Güvenlilik profilinin özeti

BRİMİCA GENUAİR ile olan güvenlilik deneyimi, klinik çalışmalarda en fazla 12 ay boyunca önerilen terapötik dozdaki ve pazarlama sonrası deneyimlerdeki maruziyeti içermiştir.

BRİMİCA GENUAİR ile ilişkili advers reaksiyonlar, her bir bileşeninkine benzerdir. BRİMİCA GENUAİR aklidinyum ve formoterol içerdiğinden, bileşenlerin her biri ile ilişkili advers reaksiyonların tipi ve şiddeti, BRİMİCA GENUAİR ile de beklenebilir.

BRİMİCA GENUAİR ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar nazofarenjit (%7,9) ve baş ağrısıdır (%6,8).

Advers reaksiyonların özeti

BRİMİCA GENUAİR klinik gelişim programı, orta veya şiddetli KOAH hastalarında yürütüldü. Toplam 1222 hasta BRİMİCA GENUAİR 340 mikrogram/12 mikrogram ile tedavi edildi. Advers reaksiyonlara atanan sıklıklar, en az altı aylık süreli randomize, plasebo kontrollü Faz III klinik çalışmaların toplanan analizinde BRİMİCA GENUAİR 340 mikrogram/12 mikrogram ile gözlenen basit insidans oranına veya her bir bileşenle deneyime dayanmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, diş apsesi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete

Yaygın olmayan: Ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, titreme

Yaygın olmayan: Disguzi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, elektrokardiyogram QTc uzaması, çarpıntı, anjina pektoris

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:	Öksürük
Yaygın olmayan:	Disfoni, boğaz tahrişi
Seyrek:	Paradoksal dahil olmak üzere bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın:	İshal, mide bulantısı, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan:	Stomatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:	Kızarıklık, kaşıntı
-----------------	---------------------

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:	Kas ağrısı, kas spazmları
---------	---------------------------

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:	Üriner retansiyon
-----------------	-------------------

Araştırmalar

Yaygın:	Kan kreatin fosfokinaz artışı
Yaygın olmayan:	Kan basıncı artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

BRİMİCA GENUAİR ile doz aşımı tedavisi hakkında sınırlı kanıt bulunmaktadır. BRİMİCA GENUAİR'in yüksek dozları aşırı antikolinergik ve/veya β_2 -adrenergik belirti ve semptomlara neden olabilir, bunlardan en sık görülenler bulanık görme, ağız kuruluğu, mide bulantısı, kas spazmı, titreme, baş ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyondur.

BRİMİCA GENUAİR doz aşımı durumunda kesilmelidir. Destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar, antikolinergikler ile kombinasyon halinde adrenergikler

ATC Kodu: R03AL05

Etki mekanizması

BRİMİCA GENUAİR iki bronkodilatör içerir: aklidinyum uzun etkili muskarinik bir

antagonisttir (ayrıca antikolinergik olarak da bilinir) ve formoterol uzun etkili β_2 -adrenerjik agonisttir. Bu farklı etki mekanizmalarına sahip maddelerin kombinasyonu, tek başına iki bileşenle elde edilene kıyasla aditif etkililik sağlar. Akciğerin santral ve periferik hava yollarında muskarinik reseptörlerin ve β_2 -adrenoseptörlerin diferansiyel yoğunluğunun bir sonucu olarak, muskarinik antagonistler santral hava yollarının gevşetilmesinde daha etkili olmalı ve β_2 -adrenerjik agonistler periferik hava yollarının gevşetilmesinde daha etkili olmalıdır; hem santral hem de periferik hava yollarının kombinasyon tedavisi ile gevşetilmesi akciğer fonksiyonu üzerindeki faydalı etkilerine katkıda bulunur. Bu iki maddeyle ilgili daha fazla bilgi aşağıda verilmiştir.

Aklidinyum, M_3 reseptörlerinde M_2 reseptörlerinden daha uzun kalma süresi olan rekabetçi, seçici bir muskarinik reseptör antagonistidir. M_3 reseptörleri hava yolu düz kasının kasılmasına aracılık etmektedir. İn hale edilen aklidinyum bromür, hava yolu düz kasının M_3 reseptörlerini antagonize etmek ve bronkodilasyonu indüklemek için akciğerlerde lokal olarak etki etmektedir. Aklidinyumun ayrıca, KOAH hastalarına semptomların azalması, hastalığa özgü sağlık durumunda iyileşme, alevlenme hızında azalma ve egzersiz toleransındaki iyileşmeler açısından fayda sağladığı gösterilmiştir. Aklidinyum bromür plazmada hızlı parçalandığından, sistemik antikolinergik istenmeyen etkilerin seviyesi düşüktür.

Formoterol, güçlü, seçici bir β_2 -adrenoseptör agonistidir. Bronkodilatasyon, adenilat siklaz aktivasyonu yoluyla siklik AMP'deki artışın bir sonucu olarak hava yolu düz kasının doğrudan gevşemesine neden olarak uyarılır. Solunum fonksiyonlarının iyileştirilmesine ek olarak, formoterolün KOAH'lı hastalarda semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Klinik etkililik çalışmaları, BRİMİCA GENUAİR'in uygulama sonrası 12 saat boyunca akciğer fonksiyonunda (1 saniyede zorlu ekspirasyon hacmi [FEV₁] ile ölçülen) klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermiştir.

BRİMİCA GENUAİR, ilk inhalasyon sonrası 5 dakika içinde plaseboya göre daha hızlı bir etki başlangıcı göstermiştir (p<0,0001). BRİMİCA GENUAİR'in etki başlangıcı, hızlı etkili β_2 -agonist formoterol 12 mikrogramının etkisiyle karşılaştırılabilir. Başlangıca göre maksimal bronkodilatör etkiler (pik FEV₁) birinci günden (304 ml) belirgindir ve 6 aylık tedavi dönemi boyunca (326 ml) devam etmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji

KOAH'lı yaklaşık 4.000 hastada yapılan 6 ila 12 ay süreli Faz III çalışmalarında BRİMİCA GENUAİR'in EKG parametreleri üzerinde (QT-aralığı dahil) aklidinyum, formoterol ve plasebo ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir. 114'ü günde iki kez BRİMİCA GENUAİR alan 551 hasta alt kümesinde 24 saatlik Holter izleminde BRİMİCA GENUAİR'in kalp ritmi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Faz III klinik gelişim programı klinik KOAH tanısı almış yaklaşık 4.000 hastayı içermiştir ve 6 aylık randomize, plasebo ve aktif kontrollü iki çalışmayı (ACLIFORM-COPD ve AUGMENT), 6 aylık ek süreli bir AUGMENT çalışmasını ve ilave 12 aylık randomize kontrollü bir çalışmayı kapsamıştır. Bu çalışmalar sırasında hastaların solunan inhale kortikosteroidler, düşük doz oral kortikosteroidler, oksijen tedavisi (15 saat/günden azsa) veya metilksantinler ile stabil tedavilerine devam etmelerine ve kurtarma ilacı olarak salbutamol kullanmalarına izin verildi.

Etkililik; akciğer fonksiyonu, semptomatik sonuçlar, hastalığa özgü sağlık durumu, kurtarma ilacı kullanımı ve alevlenmelere yönelik ölçümlerle değerlendirildi. Uzun vadeli güvenilirlik

çalışmalarında BRİMİCA GENUAİR bir yıllık tedavi dönemi boyunca hiçbir taşifilaksi kanıtı olmadan uygulandığında sürdürülebilir etkililikle ilişkili olmuştur.

Akciğer fonksiyonuna etkileri

Günde iki kez BRİMİCA GENUAİR 340/12 mikrogram plaseboya kıyasla (FEV₁, zorlu vital kapasite ve inspirasyon kapasitesi ile değerlendirilen) akciğer fonksiyonunda klinik olarak tutarlı anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Faz III çalışmalarında, klinik olarak anlamlı bronkodilatör etkileri ilk dozun ardından 5 dakika içinde görülmüş ve doz aralığı boyunca korunmuştur. Altı aylık ve bir yıllık Faz III çalışmalarda zaman içinde sürdürülebilir bir etki vardır.

Doz sonrası 1 saatte FEV₁ ve çukur FEV₁ (sırasıyla aklidinyum 400 mikrogram ve formoterol 12 mikrogram ile karşılaştırıldığında), sırasıyla BRİMİCA GENUAİR'deki formoterol ve aklidinyumun bronkodilatör katkılarını göstermek için her iki 6 aylık pivotal Faz III çalışmalarda eş-birincil sonlanım noktaları olarak tanımlandı.

ACLIFORM-COPD çalışmasında, BRİMİCA GENUAİR plasebo ve aklidinyuma göre doz sonrası 1 saatte FEV₁'de sırasıyla 299 ml ve 125 ml'lik iyileşmeler (her ikisi de p<0,0001) ve plasebo ve formoterole göre çukur FEV₁'de sırasıyla 143 ml ve 85 ml'lik iyileşmeler (her ikisi de p<0,0001) gösterdi. AUGMENT çalışmasında, BRİMİCA GENUAİR plasebo ve aklidinyuma göre doz sonrası 1 saatte FEV₁'de sırasıyla 284 ml ve 108 ml'lik iyileşmeler (her ikisi de p<0,0001) ve plasebo ve formoterole göre çukur FEV₁'de sırasıyla 130 ml (p <0,0001) ve 45 ml'lik (p = 0,01) iyileşmeler gösterdi.

Semptomların azalması ve hastalığa özgü sağlık durumuna faydaları

Nefes darlığı ve diğer semptomatik sonuçları:

BRİMİCA GENUAİR plaseboya kıyasla 6 ayda TDI fokal skorunda ACLIFORM-COPD çalışmasında 1,29 birimlik (p <0,0001) ve AUGMENT çalışmasında 1,44 birimlik (p <0,0001) iyileşme ile nefes darlığında (Geçiş Dispne İndeksi [TDI] ile değerlendirildi) klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır. TDI fokal skorunda klinik olarak anlamlı iyileşmeleri olan (en az 1 birimlik artış olarak tanımlandı) hastaların yüzdesi plaseboya göre BRİMİCA GENUAİR ile ACLIFORM-COPD (%45,5'e kıyasla %64,8; p<0,001) ve AUGMENT'te (%36,6'ya kıyasla %58,1; p<0,0001) daha yüksektir.

Bu iki çalışmanın toplanmış analizi, BRİMİCA GENUAİR'in aklidinyum (0,4 birim, p=0,016) veya formoterol (0,5 birim, p=0,009) ile karşılaştırıldığında TDI fokal skorunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla iyileşmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, BRİMİCA GENUAİR alan hastaların daha yüksek bir yüzdesi, TDI fokal skorunda aklidinyum veya formoterol ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir iyileşme ile yanıt vermiştir (sırasıyla %55,7 ve %57,0'a kıyasla %61,9; sırasıyla p=0,056 ve p=0,100).

BRİMİCA GENUAİR plasebo, aklidinyum ve formoterol ile karşılaştırıldığında 'nefes darlığı', 'göğüs semptomları', 'öksürük ve balgam' (E-RS toplam skoru ile değerlendirildi) gibi günlük KOAH semptomlarının yanı sıra genel gece semptomları, genel sabah erken semptomları ve sabah erken saatlerde yapılan aktiviteleri sınırlandıran semptomları iyileştirmiştir fakat iyileşmeler her zaman istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aklidinyum/formoterol, plasebo veya formoterol ile karşılaştırıldığında KOAH nedeniyle ortalama gece uyanma sayısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmadı.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi:

BRİMİCA GENUAİR AUGMENT çalışmasında hastalığa özgü sağlık durumunda plaseboya kıyasla (St. George Solunum Anketi [SGRQ] ile değerlendirilen) SGRQ toplam skorunda -4,35 birim iyileşme ile birlikte klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır (p <0,0001). AUGMENT’de başlangıçtan itibaren SGRQ toplam skorunda (en az 4 birimlik düşüş olarak tanımlanan) klinik olarak anlamlı bir iyileşme elde eden hastaların yüzdesi plaseboya göre BRİMİCA GENUAİR ile daha yüksektir (sırasıyla %38,7’ye kıyasla %58,2; p<0,001). ACLIFORM-COPD çalışmasında beklenmeyen büyük plasebo yanıtı (p=0,598) nedeniyle SGRQ toplam skorunda plaseboya kıyasla sadece küçük bir azalma gözlemlendi ve başlangıçtan itibaren klinik olarak anlamlı iyileşmeler elde eden hastaların yüzdesi BRİMİCA GENUAİR ile %55,3 ve plasebo ile %53,2 idi (p=0,669).

Bu iki çalışmanın toplanmış analizinde BRİMİCA GENUAİR, SGRQ toplam skorunda formoterol (-1,7 birim; p=0,018) veya aklidinyum (-0,79 birim, p= 0,273) ile karşılaştırıldığında daha fazla iyileşme göstermiştir. Ek olarak, BRİMİCA GENUAİR alan hastaların daha yüksek orandaki yüzdesi SGRQ toplam skorunda aklidinyum ve formoterol ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir iyileşme ile yanıt vermiştir (sırasıyla %53,9 ve %52,2’ye kıyasla %56,6; sırasıyla p=0,603 ve p=0,270).

KOAH alevlenmesinde azalmalar

Altı aylık iki Faz III çalışmasının toplanmış etkililik analizi, plaseboyla karşılaştırıldığında BRİMİCA GENUAİR ile orta veya şiddetli (antibiyotikler veya kortikosteroidlerle tedavi gerektiren veya hastaneye yatışla sonuçlanan) alevlenme hızında %29 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (her bir yıl için hasta başına oran sırasıyla 0,42’ye karşı 0,29; p=0,036).

Ek olarak BRİMİCA GENUAİR plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde orta veya şiddetli ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirmiştir (risk oranı=0,70; p=0,027).

Kurtarma ilacı kullanımı

BRİMİCA GENUAİR plaseboya kıyasla (günde 0,9 püskürtme [p<0,0001]), aklidinyum (0,4 püskürtme/gün [p <0,001]) ve formoterole (0,2 püskürtme/gün [p=0,062]) kurtarma ilacı kullanımını 6 aya kadar azaltmıştır.

Akciğer hacimleri, egzersiz dayanıklılığı ve fiziksel aktivite

BRİMİCA GENUAİR’in akciğer hacimleri, egzersiz dayanıklılığı ve fiziksel aktivite üzerine etkisi hiperinflasyonu (fonksiyonel rezidüel kapasite [FRC] >% 120) olan KOAH hastalarında 8 haftalık paralel, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada araştırıldı.

Tedavinin 4. haftasından sonra BRİMİCA GENUAİR, birincil sonlanım noktası olan doz öncesinde sabah (çukur) FRC’de başlangıçtan değişimde plaseboya karşı iyileşme göstermiştir fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (-0,125 L; %95 GA=(-0,259, 0,010); p=0,069*).

BRİMİCA GENUAİR plaseboya kıyasla doz sonrası 2-3 saatteki akciğer hacimlerinde (FRC= -0,366 L [%95 GA= -0,515, -0,216; p<0,0001]; rezidüel hacimde [RV]= - 0,465 L [%95 GA= - 0,648, -0,281; p<0,0001] ve inspirasyon kapasitesinde [IC]= 0,293 L [%95 GA= 0,208, 0,378; p<0,0001]) iyileşme gösterdi. miştir.

BRİMİCA GENUAİR 8 haftalık tedaviden sonra plaseboya kıyasla egzersiz dayanıklılık süresinde de iyileşme gösterdi. (55 saniye [%95 GA=5,6, 104,8; p=0,0292]; başlangıç değeri: 456 saniye).

4 haftalık tedaviden sonra BRİMİCA GENUAİR, plaseboya kıyasla günlük adım sayısını (731 adım/gün; %95 GA=279, 1181; p=0,0016) iyileştirdi ve inaktif hastaların (günde <6000 adım)

yüzdesini düşürdü [%54,5'e kıyasla %40,8; p <0,0001]. BRİMİCA GENUAİR ile tedavi edilen hastalarda PROaktif toplam skorda plaseboya kıyasla iyileşmeler gözlemlendi (p=0,0002).

Her iki tedavi grubuna da 4 hafta daha davranışsal bir müdahale programı eklendi. BRİMİCA GENUAİR tedavi grubunda adım/gün sayısı, plaseboya kıyasla 510 adım/gün (p=0,1588) olan bir tedavi etkisi ve inaktif hastaların (günde <6000 adım) yüzdesinde plaseboya karşı bir azalma (% 50,4'e kıyasla % 41,5; p=0,1134) ile sonuçlanarak korundu.

*Birincil sonlanım noktası istatistiksel olarak anlamlılık sağlamadığından, ikincil sonlanım noktaları için tüm p değerleri 0,05 nominal anlamlılık düzeyinde test edilmektedir ve resmi istatistiksel çıkarım yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, KOAH'da pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde BRİMİCA GENUAİR ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunulması yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aklidinyum ve formoterol kombinasyon halinde inhalasyon yoluyla uygulandığında her bir bileşenin farmakokinetiği, tıbbi ürünler ayrı olarak uygulandığında gözlenenlerden anlamlı farklılıklar göstermemiştir.

Emilim:

Tek bir BRİMİCA GENUAİR 340/12 mikrogram dozunun inhalasyonunun ardından, aklidinyum ve formoterol plazmada hızlı bir şekilde emilerek sağlıklı deneklerde inhalasyon sonrası 5 dakika içinde ve KOAH hastalarında inhalasyon sonrası 24 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmıştır. BRİMİCA GENUAİR ile 5 gün boyunca günde iki kez tedavi edilen KOAH'lı hastalarda gözlemlenen aklidinyum ve formoterolün kararlı durumundaki pik plazma konsantrasyonlarına inhalasyon sonrası 5 dakika içinde ulaşılmıştır ve sırasıyla 128 pg/ml ve 17 pg/ml olmuştur.

Dağılım:

Genuair yoluyla solunan aklidinyumun tüm akciğer birikimi, ölçülen dozun yaklaşık %30'unun ortalamasıdır. Aklidinyumun *in vitro* olarak belirlenen plazma protein bağlanması, aklidinyumun plazmada hızlı hidrolizi nedeniyle büyük olasılıkla metabolitlerin protein bağlanmasına karşılık gelmiştir, plazma protein bağlanması karboksilik asit metaboliti için %87 ve alkol metaboliti için %15 olmuştur. Aklidinyumu bağlayan başlıca plazma proteini albümindir.

Formoterolün plazma protein bağlanması %61 ila %64'tür (%34 öncelikle albümine). Terapötik dozlarla ulaşılan konsantrasyon aralığında bağlanma bölgelerinin saturasyonu yoktur.

Biyotransformasyon:

Aklidinyum, farmakolojik olarak inaktif alkol ve karboksilik asit türevlerine hızlı ve kapsamlı bir şekilde hidrolize edilir. Asit metabolitinin plazma seviyeleri, inhalasyonu takiben alkol metabolitin ve değişmeyen etkin maddenin seviyelerine göre yaklaşık 100 kat daha yüksektir.

Hidroliz hem kimyasal olarak (enzimatik olmayan) hem de enzimatik olarak esterazlarla meydana gelir, butirilkinesteraz hidrolizde rol oynayan başlıca insan esterazıdır. Solunan aklidinyum bromürün düşük (<%5) mutlak biyoyararlanımı, aklidinyumun akciğerde birikmiş veya yutulmuş olsun, geniş sistemik ve pre-sistemik hidrolize uğramasındandır. CYP450

enzimleri tarafından biyotransformasyon, aklidinyumun toplam metabolik klerensinde minör bir rol oynamaktadır. *In vitro* çalışmalar, terapötik dozda aklidinyum veya metabolitlerinin sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin herhangi birini inhibe etmediğini veya indüklediğini ve esterazları (karboksilesteraz, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz) inhibe etmediğini göstermiştir. *In vitro* çalışmalar aklidinyum veya metabolitlerinin P-glikoprotein substratları veya inhibitörleri olmadığını göstermiştir.

Formoterol, öncelikle metabolizma tarafından elimine edilmektedir. Öne çıkan yolak, başka bir metabolik yolak olan glukuronid konjugasyonu tarafından takip edilen O-demetilasyon ile birlikte doğrudan glukuronidasyonu içerir. Sitokrom P450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP2A6, formoterolün O-demetilasyonunda rol oynamaktadır. Formoterol, terapötik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmemektedir.

Eliminasyon:

BRİMİCA GENUAİR 340/12 mikrogramın inhalasyonunun ardından doz sonrası 24 saate kadar plazma örnekleme ile, aklidinyum bromür için gözlemlenen terminal eliminasyon yarılanma ömrü 11-33 saat ve formoterol için 12-18 saat arasında değişmiştir.

Hem aklidinyum hem de formoterol için gözlemlenen ortalama etkin yarılanma ömürleri* yaklaşık 10 saattir.

**Bilinen bir doz rejimine dayanan ürün birikimiyle tutarlı yarılanma ömrü.*

Radyoaktif işaretli 400 mikrogram aklidinyumun sağlıklı deneklere intravenöz olarak uygulanmasını takiben dozun yaklaşık %1'i idrarla değişmemiş aklidinyum bromür olarak atılmıştır. Dozun %65 kadarı idrarda metabolitler olarak ve %33 kadarı dışkıda metabolitler olarak elimine edilmiştir. Sağlıklı denekler veya KOAH hastaları tarafından 200 mikrogram ve 400 mikrogram aklidinyumun inhalasyonunu takiben, değişmemiş aklidinyumun idrarla atılımı uygulanan dozun yaklaşık %0,1 oranıyla çok düşüktür, bu da renal klerensin plazmadaki toplam aklidinyum klerensinde minör bir rol oynadığını göstermiştir.

Bir formoterol dozunun büyük kısmı, karaciğer metabolizması ve ardından böbrek eliminasyonu ile dönüştürülür. İnhalasyondan sonra verilen formoterol dozunun %6 ila %9'u idrarda değişmeden veya doğrudan formoterol konjugatları olarak atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Yaşlı deneklerde aklidinyum/formoterol ile herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Yaşlı hastalarda aklidinyum veya formoterol tıbbi ürünler için herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmediğinden yaşlı hastalarda aklidinyum/formoterol için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda aklidinyum/formoterolün spesifik kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda aklidinyum veya formoterol tıbbi ürünleri için herhangi bir doz ayarlaması gerekmediğinden, aklidinyum/formoterol için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

İrk:

BRİMİCA GENUAİR 340/12 mikrogramların tekrarlanan inhalasyonlarının ardından, EAA ile ölçülen aklidinyum ve formoterolün sistemik maruziyeti Japon ve Kafkasyalı hastalarda benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişim için kanserojenik potansiyeli ve toksisitesinin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak aklidinyum ve formoterol kullanan insanlar için özel bir risk göstermemektedir.

Klinik olmayan çalışmalarda aklidinyumun üreme toksisitesi (fetotoksik etkiler) ve doğurganlık (gebe kalma oranında hafif düşüş, korpora lutea sayısı ve implantasyon öncesi ve sonrası kayıplar) ile ilgili etkileri, sadece klinik kullanımla ilgisinin az olacağı maksimum insan maruziyet göstergesinden yeterince fazla olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlemlenmiştir.

Formoterol, sıçanlarda doğurganlıkta azalma (implantasyon kayıpları) yanı sıra, formoterole yüksek sistemik maruziyetle erken postnatal sağkalım ve doğum ağırlığında azalma göstermiştir. Sıçanlarda ve farelerde uterus leiomyom insidansında hafif bir artış gözlenmiştir; yüksek dozlarda β_2 -adrenoreseptör agonistlerine uzun süre maruziyetten sonra kemirgenlerde sınıf etkisi olarak kabul edilen bir etkidir.

Aklidinyum/formoterolün kardiyovasküler parametreler üzerindeki etkilerini araştıran klinik olmayan çalışmalar, klinik kullanımla ilgisinin az olacağı maksimum insan maruziyet göstergesinden yeterince fazla olduğu maruziyetlerde kalp atım hızı ve aritmilerde artış göstermiştir. Bu etkiler β_2 -agonistleriyle gözlenen aşırı farmakolojik yanıtlar olarak bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Kese açıldıktan sonra 60 gün içinde kullanılacak.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında saklayınız.

Genuair inhalatörünü, uygulama dönemi başlayana kadar kapalı kesenin içinde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Genuair inhalatörü, plastik (polikarbonat, akrilonitril-butadiyen-stiren, polioksümetilen, polyester-bütülen-tereftalat, polipropilen, polistiren) ve paslanmaz çelikten yapılmış çok bileşenli bir cihazdır. Dahili bir doz göstergesi ve turuncu bir dozaj düğmesine sahip beyaz renkli bir cihazdır. Ağızlık çıkarılabilir turuncu koruyucu bir kapak ile kapatılmıştır. İnhalatör cihazı, mukavva bir kartona yerleştirilmiş kurutucu bir kese içeren koruyucu bir alüminyum laminat kese içinde kapalı olarak temin edilir.

30 dozlu 1 inhalatör içeren karton.

60 dozlu 1 inhalatör içeren karton.

Her biri 60 dozlu 3 inhalatör içeren karton.

Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunmayabilir.

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

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

Uygulama Talimatları

Başlarken

İlacı kullanmaya başlamadan önce bu Uygulama Talimatlarını okuyunuz.

Genuair inhalatör cihazınızın parçalarını tanıyınız.

Kontrol penceresi

Yeşil = inhalatör kullanıma hazır

Doz

göstergesi

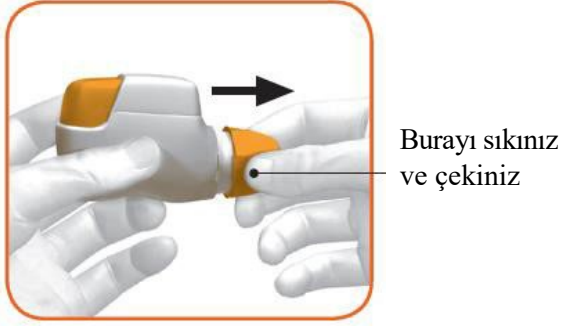
Turuncu düğme



Şekil A

Kullanmadan önce:

- İlk kullanımdan önce, kapalı keseyi yırtarak açınız ve inhalatörü çıkarınız. Keseyi ve kurutucuyu atınız.
- Dozu almaya hazır oluncaya kadar turuncu düğmeye basmayınız.
- Her iki taraftaki ok işaretlerini hafifçe sıkarak kapağı çıkarınız (Şekil B).



Şekil B

ADIM 1: Dozunuzu hazırlayınız

- 1.1 Ağızlığın açık olduğunu görünüz ve hiçbir şeyin onu engellmediğinden emin olunuz (Şekil C).
- 1.2 Kontrol penceresine bakınız (kırmızı olmalı, Şekil C).



Şekil C

- 1.3 İnhalatörü, ağızlık size dönük ve turuncu renkli düğme üstte olacak şekilde yatay olarak tutunuz (Şekil D).



Şekil D

- 1.4 Dozunuzu yüklemek için turuncu düğmeye sonuna kadar aşağıya basınız (Şekil E).

Düğmeye sonuna kadar bastığınızda, kontrol penceresi kırmızıdan yeşile döner.

Turuncu düğmenin üstte olduğundan emin olunuz. **Cihazı yatırmayınız.**

1.5 Turuncu düğmeyi serbest bırakınız (Şekil F).

İnhalatörün düzgün çalışabilmesi için düğmeyi serbest bıraktığınızdan emin olunuz.



1.6

Şekil E



Şekil F

Durunuz ve Kontrol Ediniz:

1.7 Kontrol penceresinin şimdi yeşil olduğundan emin olunuz (Şekil G).

İlacınız solumaya hazır.

‘ADIM 2: İlacınızı soluyunuz’ bölümüne geçiniz.



Şekil G

Düğmeye bastıktan sonra kontrol penceresi hala kırmızı ise ne yapmalı (Şekil H).



Şekil H

Doz hazırlanmamıştır. ‘**ADIM 1: Dozunuzu hazırlayınız**’ bölümüne geri dönünüz ve 1.1 - 1.6 arası adımları tekrarlayınız.

ADIM 2: İlacınızı soluyunuz

Kullanmadan önce 2.1 - 2.7 arası adımları tamamen okuyunuz. İnhalaötürü yatırmayınız.

2.1 İnhalatörü ağızınızdan uzaklaştırınız ve **nefesinizi tamamen veriniz**. Nefesi asla inhalatörün içine vermeyiniz (Şekil I).



Şekil I

2.2 Başınızı dik tutunuz, ağızlığı dudaklarınızın arasına koyunuz ve dudaklarınızı etrafında sıkıca kapatınız (Şekil J).

Solurken turuncu düğmeyi aşağıda basılı tutmayınız.



Şekil J

2.3 Ağızınızdan **güçlü, derin bir nefes** alınız. Nefesi mümkün olduğunca uzun süre tutunuz.

‘Klik’ sesi, doğru şekilde soluduğunuzu göstermektedir. ‘Klik’ sesini duyduktan sonra, nefesinizi mümkün olduğu kadar uzun süre tutunuz. Bazı hastalar ‘klik’ sesi duymayabilir. Doğru soluduğunuzdan emin olmak için kontrol penceresini kullanınız.

2.4 Ağzınızdan inhalatörü çıkarınız.

2.5 Nefesinizi mümkün olduğunca uzun süre tutunuz.

2.6 Nefesinizi inhalatörden uzakta ve yavaşça veriniz.

Bazı hastalar ağızlarında kumlu bir his hissedebilir veya biraz tatlı veya acı bir tat alabilir. Soluduktan sonra hiçbir şey tatmasanız veya hissetmeseniz bile fazladan bir doz almayınız.

Durunuz ve Kontrol Ediniz:

2.7 Kontrol penceresinin şimdi kırmızı olduğundan emin olunuz (Şekil K). Bu ilacınızı doğru bir şekilde soluduğunuz anlamına gelir.



Şekil K

İnhalasyon sonrası kontrol penceresi hala yeşilse ne yapmalı (Şekil L).



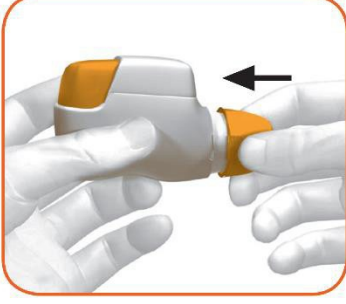
Şekil L

Bu ilacınızı doğru bir şekilde solumadığınız anlamına gelir. **‘ADIM 2: İlacınızı soluyunuz’ bölümüne geri dönünüz ve 2.1 - 2.7 arası adımları tekrarlayınız.**

Kontrol penceresi hala kırmızıya dönmediyse, solumadan önce turuncu düğmeyi bırakmayı unutmuş olabilir veya yeterince kuvvetli solumamış olabilirsiniz. Bu gerçekleşirse tekrar deneyiniz. Turuncu düğmeyi bıraktığınızdan ve nefesi tamamen verdiğinizden emin olunuz. Ardından ağızlıktan güçlü, derin bir nefes alınız.

Tekrarlanan denemelerden sonra kontrol penceresi hala yeşilse, lütfen doktorunuza başvurunuz.

İnhalatörün toz veya başka maddelerle kirlenmesini önlemek için her kullanımdan sonra koruyucu kapağı tekrar ağızlığına yerleştiriniz (Şekil M). Kapağı kaybederseniz inhalatörünüzü atmanız gerekir.



Şekil M

Ek bilgiler

Yanlışlıkla bir doz hazırlarsanız ne yapmalısınız?

İnhalatör cihazını ilacınızı soluyacağınız zamana kadar koruyucu kapağı yerinde olacak şekilde saklayınız, daha sonra kapağı çıkarınız ve Adım 1.6'dan başlayınız.

Doz göstergesi nasıl çalışır?

- Doz göstergesi inhalatörde kalan toplam doz sayısını gösterir (Şekil N).
- İlk kullanımda, her inhalatör ambalaj boyutuna bağlı olarak en az 60 doz veya en az 30 doz içerir.
- Turuncu düğmeye basarak bir dozu her yüklediğinizde, doz göstergesi bir sonraki sayıya doğru (50, 40, 30, 20, 10 veya 0) azalarak hareket eder.

Ne zaman yeni bir inhalatör almalısınız?

Aşağıdaki durumlarda yeni bir inhalatör almalısınız:

Eğer inhalatörünüz hasarlı görünüyorsa veya kapağı kaybederseniz veya

Doz göstergesinde **kırmızı bir bant** görüldüğünde, bu son dozunuza yaklaştığınız anlamına gelir (Şekil N) veya

- Eğer inhalatörünüz boş ise (Şekil O).

Doz göstergesi yavaşça 60'tan 0'a doğru: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0 arasında hareket eder.



Şekil N

İnhalatörünüzün boş olduğunu nasıl anlarsınız?

Turuncu düğme tam üst konumuna dönmediğinde ve orta konumda kilitlendiğinde, son doza ulaştınız (Şekil O). Turuncu düğme kilitli olsa bile, son dozunuz hala solunabilir. Bundan sonra, inhalatör tekrar kullanılamaz ve yeni bir inhalatör kullanmaya başlamalısınız.



Şekil O

İnhalatörünüzü nasıl temizlemelisiniz?

İnhalatörünüzü temizlemek için ASLA su kullanmayınız, çünkü su ilacınıza zarar verebilir.

İnhalatörünüzü temizlemek istiyorsanız, sadece ağızlığın dış kısmını kuru bir bez veya kağıt havluyla siliniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building (MOB)

Kat: 7-8 34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel.: 0 212 467 11 11

Fax.: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2022/473

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.08.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ