

## 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

COSEBLAR 85 mcg/43 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir sert kapsül;

#### Etkin madde:

İndakaterol maleat.....143 mcg (110 mcg indakaterol'e eşdeğer)

Glikopironyum bromür.....63 mcg (50 mcg glikopironyum'a eşdeğer)

Her inhalasyonda ağızlıktan iletilen indikaterol maleat dozu, 85 mcg indikaterol'e ve glikopironyum bromür dozu ise 43 mcg glikopironyum'a eşdeğerdir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu, sert kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf sarı kapsüller

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

COSEBLAR kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan yetişkin hastalarda semptomların giderilmesi için bir idame bronkodilatör tedavisi olarak endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

##### Pozoloji

Önerilen doz inhaler cihazı kullanılarak günde bir kez bir kapsülün içeriğinin inhalasyonudur.

COSEBLAR'ın her gün aynı saatte uygulanması önerilmektedir. Eğer bir doz atlanırsa aynı gün mümkün olduğu kadar kısa sürede alınmalıdır. Hastalara günde birden fazla doz almamaları söylenmelidir.

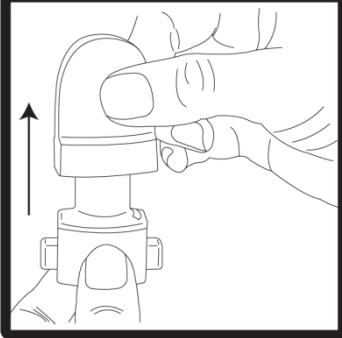

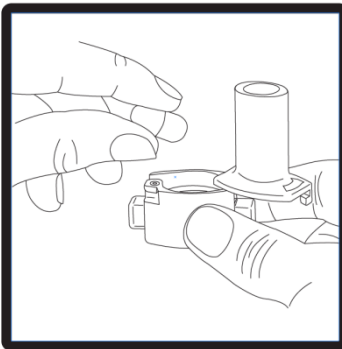

##### Uygulama şekli:


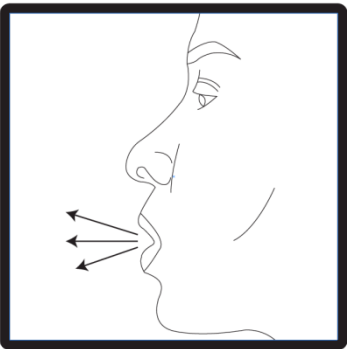

Sadece inhalasyon kullanımını içindir. Kapsüller yutulmamalıdır.

Kapsüller sadece kutunun içerisinden çıkan inhaler cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Her yeni reçete ile verilen inhaler kullanılmalıdır.

Hastalara tıbbi ürünü nasıl doğru kullanacakları konusunda talimat verilmelidir. Solunumlarında iyileşme olmayan hastalara tıbbi ürünü inhale etmektense yutup yutmadıkları sorulmalıdır.

**Kullanıma ilişkin talimatlar:**

	1. Kapak çekerek çıkartılmalıdır.
	2. Cihazın alt kısmını sıkıca tutulurken ağız parçasını ok yönünde çevrilerek açılmalıdır.
	3. Kapsül, ambalajından kullanmadan hemen önce çıkartılmalıdır. Cihazın tabanındaki kapsül şeklindeki hazneye bir kapsül yerleştirilmelidir.
	4. Ağız parçasını kapalı konuma getirmek için çevrilmelidir.

	<p>5. Cihaz dik tutulmalı (ağız parçası yukarıda olacak şekilde) ve kenardaki çıkıntılara eş zamanlı olarak SADECE BİR KEZ basılmalıdır. Bu şekilde kapsül delindikten sonra, kenar çıkıntıları bırakılmalıdır. Lütfen dikkat: Bu işlem yapılırken kapsül parçalanabilir ve soluma sırasında küçük kapsül parçalarının ağız ve boğaza kaçma olasılığı vardır. Kapsül parçaları zararsızdır. Kapsülün kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarılması ve kapsülü patlatmak için kenar çıkıntularına sadece bir kez basılması kapsülün parçalanma riskini en aza indirir (bkz. 3. basamak).</p>
	<p>6. Nefes kuvvetlice dışarı verilmelidir.</p>
	<p>7. Ağız parçasını ağza yerleştirilir ve baş hafifçe geriye eğilmelidir. Ağız parçası etrafında dudaklar sıkıca kapatılmalıdır ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alınmalıdır. Toz dağılırken kapsülün bölmesinde dönmesinden kaynaklanan bir “vızıltı” sesi duyulacaktır. Bu ses duymadıysa kapsül bölmesinde sıkışmış olabilir. Bu durumda cihaz açılmalıdır ve kapsül bölmesinde oynatılarak gevşetilmelidir. Kapsülü gevşetmek için düğmelere birden fazla BASILMAMALIDIR.</p>
<p>8. Nefes tutulmalıdır: İnhalasyon cihazı ağızdan çıkartılırken, 5-10 saniye ya da mümkün olduğunca uzun süre nefes tutulmalıdır. Daha sonra nefes verilmelidir.</p> <p>Kapsül içinde toz kalıp kalmadığını kontrol etmek için inhalasyon cihazı açılmalıdır. Eğer kapsülde toz kalmışsa inhalasyon cihazı kapatılmalı ve 6., 7. ve 8. adımlar tekrarlanmalıdır. Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir.</p> <p>Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürme olursa endişelenmeyin. Kapsül boş olduğu sürece ilaç tam dozunda alınmış olacaktır.</p>	
<p>9. Kullanıldıktan sonra boş kapsül atılmalı ve ağız parçası kapatılmalıdır.</p>	

İlave bilgiler:

Nadiren kapsülün küçük parçacıkları eleği geçerek ağzınıza gelebilir. Bu durumda parçacıkları dilinizin üzerinde hissedebilirsiniz. Bu parçacıkların yutulması ya da solunması zararlı değildir. Eğer kapsül birden çok kez delinirse (bkz. 5.Adım) kapsülün parçalanma ihtimali artacaktır.

İnhalasyon cihazı nasıl temizlenir?

İnhalasyon cihazınızı asla su ile yıkamayınız. İnhalasyon cihazınızı temizlemek istiyorsanız, toz artıklarını uzaklaştırmak için, ağızlık kısmının içini ve dışını temiz, kuru, pamuksuz bir bezle siliniz. İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

COSEBLAR hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Ciddi böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda sadece beklenen fayda potansiyel riskten fazlaysa kullanılabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

COSEBLAR hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür'ün şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair veriler yoktur, bu yüzden bu hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

COSEBLAR'ın KOAH endikasyonunda (18 yaşın altındaki) pediyatrik popülasyonda kullanım alanı yoktur. COSEBLAR'ın çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

COSEBLAR yaşlı hastalarda (75 yaş ve üstü) önerilen dozda kullanılabilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

COSEBLAR, 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 pediyatrik ve adölesan 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.

COSEBLAR'ın bileşenlerinin ait olduğu farmakoterapötik gruplar olan diğer uzun etkili beta-adrenerjik agonistleri veya uzun etkili muskarinik antagonistleri içeren tıbbi ürünler ile eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

#### Astım

COSEBLAR bu endikasyonda verilerin bulunmamasından dolayı astım tedavisinde kullanılmamalıdır.

Uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistleri, astım tedavisinde kullanıldıklarında, astımla ilgili ölümler de dahil olmak üzere astımla ilgili ciddi advers olayların riskini arttırabilir.

#### Akut kullanım için değildir

COSEBLAR akut bronkospazm epizotlarının tedavisi için endike değildir.

#### Aşırı duyarlılık

COSEBLAR'ın etkin maddeleri olan indakaterol veya glikopironyum uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer alerjik reaksiyonlara işaret eden ve özellikle anjiyoödem (nefes ya da yutkunma güçlüğü, dil, dudaklar ve yüzde şişme) ürtiker, deri döküntüsü başta olmak üzere belirtiler meydana gelirse, tedavi hemen bırakılmalı ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

#### Paradoksal bronkospazm

COSEBLAR uygulaması yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir. Bu durumda tedavi hemen bırakılmalı ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

#### Glikopironyum ile ilgili antikolinergik etkiler

##### *Dar açılı glokom*

Dar açılı glokom olan hastalara dair mevcut veriler bulunmamaktadır ve dolayısıyla COSEBLAR bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hastalar akut dar-açılı glokom belirtileri ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve kendilerine bu belirtiler veya semptomların görülmesi halinde COSEBLAR kullanımını kesmeleri söylenmelidir.

### Üriner retansiyon

Üriner retansiyon olan hastalara dair mevcut veriler bulunmamaktadır ve dolayısıyla COSEBLAR bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

### Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar

Glikopironyuma toplam sistem maruziyetinde (EAA<sub>son</sub>) hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan gönüllülerde 1,4 kat ve şiddetli böbrek yetmezliği ile son evre böbrek hastalığı olan hastalarda 2,2 kat şeklinde orta seviyede bir ortalama artış görülmüştür. Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olanlar da dahil olmak üzere şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon oranı 30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük) olan hastalarda COSEBLAR sadece beklenen fayda potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Bu hastalar potansiyel advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

### Kardiyovasküler olaylar

COSEBLAR kardiyovasküler rahatsızlığı (koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler, yüksek tansiyon) hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler bazı hastalarda nabızda, kan basıncında ve/veya semptomlarda artış ile ölçülen klinik açıdan anlamlı kardiyovasküler bir etki oluşturabilirler. Bu tıbbi ürün ile bu tür etkilerin meydana gelmesi halinde, tedavinin kesilmesi gerekli olabilir. Ayrıca, beta-adrenerjik agonistlerin elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler (T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama ve ST segment depresyonu) oluşturduğu bildirilmiştir, ancak bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Bu yüzden uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler, (LABA) veya COSEBLAR gibi LABA içeren kombinasyon ürünleri QT aralığında uzama görülen ya da şüphelenilen veya QT aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Anstabil iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği, miyokard infarktüsü öyküsü, aritmi (kronik stabil atriyal fibrilasyon hariç), uzun QT sendromu öyküsü olan hastalar veya QTc aralığı (Fridericia yöntemi) uzamış olanlar (>450 ms) klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu yüzden bu hasta gruplarında deneyim bulunmamaktadır. COSEBLAR bu hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

### Hipokalemi

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler, bazı hastalarda kardiyovasküler advers etkiler oluşturma potansiyeli olan anlamlı hipokalemi oluşturabilir. Serum potasyum düzeyinde düşüş genellikle geçicidir ve takviye gerektirmez. Şiddetli KOAH'lı hastalarda hipokalemi; hipoksi ve eş zamanlı olarak kullanılan tedavilerle (bkz. Bölüm 4.5.) artabilir ve bu da kardiyak aritmilere karşı duyarlılığı artırabilir.

Hipokaleminin klinik açıdan anlamlı etkileri önerilen terapötik dozda yapılan klinik COSEBLAR çalışmalarında gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

### Hiperglisemi

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin yüksek dozlarda inhalasyonu, plazma glikozunda artışlara yol açabilir. COSEBLAR tedavisinin başlatılmasını takiben plazma glikozu diyabetik hastalarda daha yakından takip edilmelidir.

Uzun süreli klinik çalışmalar sırasında kan glikozundaki klinik açıdan anlamlı değişiklikler, önerilen dozlarda COSEBLAR uygulandığı grupta (%4,9) plaseboya göre (%2,7) daha sık gözlenmiştir. COSEBLAR *diabetes mellitus*'u iyi kontrol altında olmayan hastalarda araştırılmamıştır, bu yüzden dikkatli olunması ve bu hastaların uygun şekilde izlenmesi önerilmektedir.

### Genel rahatsızlıklar

COSEBLAR konvülsif bozukluklar veya tirotoksikoz olan hastalarda ya da beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlere karşı olağandışı şekilde duyarlı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

Oral olarak inhale edilen indakaterol ve glikopironyumun her iki etkin maddenin kararlı hal koşulları altında eşzamanlı uygulaması bu iki etkin maddenin farmakokinetiğini etkilememiştir.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ile özel etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Etkileşim potansiyeline dair bilgiler bu ürünün iki etkin maddesinin potansiyeline dayalıdır.

### Eşzamanlı kullanım önerilmeyenler:

#### Beta-adrenerjik blokerler

Beta-adrenerjik blokerler beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Bu nedenle, kullanılmaları zorunlu olmadığı sürece COSEBLAR beta<sub>2</sub>-adrenerjik blokerlerle (göz damlaları dahil) birlikte kullanılmamalıdır. Gerekli olan durumlarda kardiyoselektif beta-adrenerjik blokerler tercih edilmeli, ancak bunlar dikkatle uygulanmalıdır.

#### Antikolinergikler

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün diğer antikolinergik içeren tıbbi ürünlerle eşzamanlı uygulaması incelenmemiştir ve dolayısıyla önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### Sempatomimetikler

Diğer sempatomimetik ajanların eş zamanlı uygulanması (tek başına veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) indakaterolün istenmeyen etkilerini güçlendirebilir (bkz. bölüm 4.4).

### Eşzamanlı kullanım durumunda dikkat edilmesi gerekenler:

#### Hipokalemik tedavi

Metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretikler ile eş zamanlı tedavi, beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkisini güçlendirebilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### Eşzamanlı kullanımda dikkate alınması gerekenler:

#### Metabolik ve taşıyıcı bazlı etkileşimler:

İndakaterol klirensinde temel rolü olan CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) inhibisyonu, sistemik indakaterol maruziyetini iki kata kadar artırmaktadır. İndakaterolün önerilen maksimum terapötik dozların 2 katına kadar olan dozlarda, 1 yıla kadar süreyle kullanıldığı klinik çalışmalarda tedavi konusunda elde edilen güvenilirlik deneyimi göz önüne alındığında, ilaç etkileşimlerine bağlı olarak maruziyet büyüklüğünün artışı herhangi bir güvenilirlik endişesi oluşturmamaktadır.

#### Simetidin veya diğer organik katyon taşıması inhibitörleri

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, glikopironyumun böbreklerden atılımına katkıda bulunduğu düşünülen bir organik katyon taşıması inhibitörü olan simetidin glikopironyuma toplam maruziyeti (EAA) %22 oranında arttırırken renal klirensi %23 oranında düşürmüştür. Bu değişikliklerin büyüklüğüne dayanılarak, glikopironyum simetidin veya diğer organik katyon taşıması inhibitörleri ile birlikte uygulandığında klinik açıdan anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için özel bir gereklilik yoktur.

### **Gebelik dönemi**

COSEBLAR'ın gebe kadınlardaki kullanımına dair veriler mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar klinik açıdan anlamlı maruziyet seviyelerinde reproduktif toksisiteye dair doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.



İndakaterol uterus düz kası üzerinde gevşetici etkiye bağlı olarak doğum eylemini inhibe edebilir. Dolayısıyla, COSEBLAR gebelik esnasında sadece hasta için beklenen fayda fetüs açısından potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

COSEBLAR gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

İndakaterol, glikopironyum ve metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut farmakokinetik/toksikolojik veriler indakaterol, glikopironyum ve metabolitlerin emziren sıçanların sütüne geçtiğini göstermektedir. COSEBLAR'ın emziren kadınlar tarafından kullanılması sadece kadın için beklenen fayda bebek için herhangi olası bir riskten fazlaysa düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.3).

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Üreme çalışmaları ve hayvanlardan elde edilen diğer veriler erkekler veya kadınlarda fertilité ile ilgili bir kaygıya işaret etmemektedir.

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

Bu tıbbi ürünün araç ve makine kullanma üzerinde etkisi yoktur ya da etki ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, sersemlik veya mide bulantısının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma yetisini etkileyebilir (bkz. bölüm 4.8).

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik profilinin sunumu, indakaterol maleat/glikopironyum bromür ve her bir etkin madde ile elde edilen deneyimi temel almaktadır.

#### Güvenlilik profilinin özeti

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ile güvenlilik deneyimi, önerilen terapötik dozda 15 ayakadar maruziyetten oluşmaktadır.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ile her bir bileşene karşı ortaya çıkan advers reaksiyonlara benzer advers reaksiyonlar görülmüştür. Bu ürün glikopironyum ve formoterol içerdiğinden, kombinasyonda, bu bileşenlerin her biri ile ilişkili tipte ve şiddette advers reaksiyonlar beklenebilir.

Güvenlilik profili, kombinasyonun her bir bileşeni ile ilişkili antikolinergik ve beta-2-adrenergik sınıf etkileri ile karakterizedir. Tıbbi ürün ile ilişkili yaygın advers reaksiyonlar (İndakaterol maleat/glikopironyum bromür için hastaların en az %3'ünde ve plasebodan daha yüksek oranda bildirilmiş olanlar) öksürük, nazofarenjit ve baş ağrısıdır.

#### Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kaynaklardan saptanan advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir (Tablo 1). Her bir sistem organ sınıfı

kapsamında, advers reaksiyonlar sıklıklarına göre sıralanmış ve en sık görülen reaksiyonlar ilk sırayı almıştır. Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

Buna ilaveten, her bir advers reaksiyon için buna karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Advers Reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	
Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	Nazofaranjit
Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın	Sinüzit
Yaygın	Rinit
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın	Aşırı duyarlılık
Yaygın olmayan	Anjiyoödem <sup>2</sup>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın	Hiperglisemi ve diabetes mellitus
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	İnsomnia
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın	Baş dönmesi
Yaygın	Baş ağrısı
Seyrek	Parestezi
<b>Göz hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Glokom <sup>1</sup>
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	İskemik kalp hastalığı
Yaygın olmayan	Atriyal fibrilasyon
Yaygın olmayan	Taşikardi
Yaygın olmayan	Çarpıntı
<b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar</b>	
Yaygın	Öksürük
Yaygın	Gırtlak iritasyonunu içeren orofaringeal ağrı
Yaygın olmayan	Paradoksal bronkospazm
Yaygın olmayan	Disfoni <sup>2</sup>
Yaygın olmayan	Epistaksis
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Yaygın	Dispepsi

Yaygın	Diş çürüğü
Yaygın olmayan	Gastroenterit
Yaygın olmayan	Ağız kuruluğu
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Pruritus/döküntü
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Kas-iskelet ağrısı
Yaygın olmayan	Kas spazmı
Yaygın olmayan	Miyalji
Yaygın olmayan	Kollar ve bacaklarda ağrı
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	
Yaygın	Mesane obstrüksiyonu ve üriner retansiyon
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Yaygın	Pireksi <sup>1</sup>
Yaygın	Göğüs ağrısı
Yaygın olmayan	Periferik ödem
Yaygın olmayan	Yorgunluk

<sup>1</sup> İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ile görülen ancak tek tek bileşenler ile görülmeyen advers reaksiyon.

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası deneyimden alınmış raporlar; ancak sıklıklar klinik çalışma verilerine dayanılarak hesaplanmıştır.

#### Seçilmiş advers ilaç reaksiyonları tanımı

Öksürük yaygındır ancak genellikle şiddeti hafiftir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ile doz aşımına dair klinik açıdan anlamlı bir bilgi bulunmamaktadır.

Doz aşımı beta<sub>2</sub>-adrenerjik uyarıcılar için tipik olan abartılı etkilere (yani taşikardi, titreme, çarpıntılar, baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi ve hiperglisemi) yol açabilir veya (ağrıya, görme bozukluklarına veya göz kızarıklığına neden olan) artan intraoküler basınç, obstipasyon veya dışkılama zorluğu gibi antikolinergik etkileri indükleyebilir. Destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Beta<sub>2</sub>-adrenerjik etkilerin tedavisi için kardiyoselektif beta-bloker kullanımı düşünülebilir, ancak beta-adrenerjik blokerler

bronkospazmı uyarabildiğinden, bunlar doktor gözetiminde ve çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

## 5. Farmakolojik özellikler

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar; antikolinergikler ile kombine adrenerjikler

ATC kodu: R03AL04

#### Etki mekanizması

##### *İndakaterol maleat/glikopironyum bromür*

İndakaterol ve glikopironyum inhaler içerisinde beraberce uygulandığında, düz kasların gevşemesi amacıyla farklı reseptörler ve yolları hedefleyen farklı etki mekanizmaları sayesinde ek etkinlik sağlamaktadırlar. Akciğerlerin merkezi ve periferik solunum yollarında M3 reseptörlerin ve beta<sub>2</sub>-adrenoseptörlerin farklı yoğunlukta olmasının bir sonucu olarak, beta<sub>2</sub>-agonistler periferik solunum yollarının gevşetilmesinde daha etkili iken antikolinergik bir bileşik merkezi solunum yollarının gevşetilmesinde daha etkili olabilmektedir. Bundan dolayı, insan akciğerinin hem periferik ve hem de merkezi solunum yollarında bronkodilatasyon için bir beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonist ve bir muskarinik antagonistin kombinasyonu faydalı olabilmektedir.

##### *İndakaterol*

İndakaterol günde bir kez uygulama için uzun etkili bir beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonisttir. İndakaterol gibi beta<sub>2</sub>-adrenoseptör agonistlerinin farmakolojik etkileri, en azından kısmen, intraselüler adenil siklazın yani adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenozin monofosfata (siklik AMP) dönüşmesini katalize eden enzimin stimülasyonuna bağlanabilir. Yüksek siklik AMP düzeyleri, bronşiyal düz kasta gevşemeye neden olur. *In vitro* çalışmalar, uzun etkili bir indakaterolün beta<sub>2</sub> reseptörlerdeki agonist aktivitesinin, beta<sub>1</sub> ve beta<sub>3</sub>-reseptörlerdekinden çok daha fazla olduğunu göstermiştir.

İnhale edildiğinde indakaterol akciğerlerde lokal olarak bronkodilatör etki gösterir. İndakaterol, insan beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör düzeyinde nanomolar potansi olan bir kısmi agonisttir.

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin, bronş düz kasında, beta<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörlerin insan kalbinde hakim olan adrenerjik reseptörler olmasına rağmen, insan kalbindeki toplam adrenerjik reseptörlerin %10-50'sini beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörler oluşturur. Kalpteki beta<sub>2</sub>-adrenerjik varlığı yüksek düzeyde seçici beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olma olasılığını artırmaktadır.

##### *Glikopironyum*

Glikopironyum KOAH'ın günde bir kez uygulanan bronkodilatör idame tedavisine yönelik inhale uzun etkili muskarinik reseptör antagonistidir (antikolinergik). Parasempatik sinirler solunum yollarındaki önemli bronkokonstriktif nöral yolak olup, kolinerjik tonüs KOAH'ta

solunum yolu tıkanıklığının kritik geri dönüşümlü bileşenidir. Glikopironyum asetilkolinin solunum yolu düz kas hücreleri üzerindeki bronkokonstriktör etkisini bloke ederek ve böylece solunum yollarını genişleterek etki eder.

Glikopironyum yüksek afiniteli bir muskarinik reseptör antagonistidir. Radyoligand bağlanma çalışmalarında insan M2 reseptörlerine kıyasla insan M3 reseptörleri için seçiciliği 4 kat daha fazla olmuştur.

#### Farmakodinamik etkiler

İnhaler içerisindeki indakaterol ve glikopironyum kombinasyonu dozlamayı takip eden 5 dakika içerisinde hızlı bir etki başlangıcı göstermiştir. Etki 24 saatlik dozlama aralığında sabit kalmıştır.

Seri FEV<sub>1</sub> ölçümlerinden 24 saatte elde edilen ortalama bronkodilatör etki 26 haftalık tedaviyi takiben 320 ml'dir. Bu etki sadece indakaterol, glikopironyum veya tiotropium ile kıyaslandığında İndakaterol maleat/glikopironyum bromür için anlamlı derecede daha yüksektir (her karşılaştırma için fark 110 ml).

Plasebo veya monoterapi bileşenleri ile karşılaştırıldığında indakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün etkisine taşıfilaksiye dair bir kanıt görülmemiştir.

#### *Kalp hızı üzerindeki etkiler*

Sağlıklı gönüllülerde kalp hızı üzerindeki etkiler, indakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün önerilen terapötik dozunun 4 katının birer saat arayla dört doz halinde uygulanmasından sonra araştırılmış; plasebo, indakaterol, glikopironyum ve salmeterol ile karşılaştırılmıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında zaman eşleşmeli en büyük kalp hızı artışı +5,69 atım/dakika (%90 GA [2,71, 8,66]), en büyük düşüş ise -2,51 atım/dakika (%90 GA [-5,48, 0,47]) olmuştur. Genel olarak, kalp hızı üzerindeki etki, indakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün istikrarlı bir farmakodinamik etkisine işaret etmemiştir.

Supraterapötik dozlarda KOAH hastalarının kalp hızı incelenmiştir. İndakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün 24 saatlik ortalama kalp hızı üzerinde ya da 30 dakika, 4 saat ve 24 saat sonra değerlendirilen kalp hızları üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

#### *QT aralığı*

Yüksek doz inhale indakaterol (önerilen maksimum terapötik dozun üzerinde) olan sağlıklı gönüllülerde yapılan kapsamlı bir QT (TQT) çalışması, QT aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Yine glikopironyum için bir TQT çalışmasında, önerilen terapötik dozun 8 katı inhalasyon yolu ile uygulandıktan sonra QT uzaması gözlenmemiştir.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün QTc aralığı üzerindeki etkileri, sağlıklı gönüllülerde, önerilen terapötik dozun dört katına kadar, birer saat ara ile dört sefere kadar

inhalasyonundan sonra incelenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında en yüksek zaman eşleşmeli fark 4,62 ms (%90 GA 0,4, 8,85 ms), en yüksek zaman eşleşmeli düşüş ise -2,71 ms (%90 GA -6,97, 1,54 ms) olup, bileşenlerinin özellikleri doğrultusunda beklendiği üzere, İndakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün QT aralığı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığına işaret etmiştir.

KOAH hastalarında, 116 mcg/86 mcg ila 464 mcg/86 mcg arası supratherapötik İndakaterol maleat/glikopironyum bromür dozlarında, başlangıç değerlerine kıyasla QTcF değerlerinde 30 ms ve 60 ms uzama görülen hasta oranları plaseboya göre daha yüksek (%16,0 ila %21,6; plasebo için %1,9) bulunmuştur; fakat QTcF değerinde başlangıca göre >60 ms'lik uzama olmamıştır. En yüksek doz düzeyi olan 464 mcg/86 mcg İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür uygulaması ile mutlak QTcF değerleri >450 ms olan hasta oranı daha yüksek (%12,2; plasebo için %5,7) bulunmuştur.

#### *Serum potasyum ve kan şekeri*

Sağlıklı gönüllülerde, indakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün önerilen terapötik dozunun 4 katının uygulanmasından sonra serum potasyum üzerindeki etki çok küçük olmuştur (plasebo ile karşılaştırıldığında maksimum fark -0,14 mmol/L). Kan glikozu üzerindeki maksimum etki 0,67 mmol/L'dir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün Faz III klinik geliştirme programı kapsamında 8.000'den fazla hastanın dahil edildiği altı çalışma yer almıştır:

- 1) 26 haftalık plasebo ve aktif kontrollü bir çalışma (günde bir kez indakaterol, günde bir kez glikopironyum, günde bir kez açık etiketli tiotropium);
- 2) 26 haftalık aktif kontrollü bir çalışma (günde iki kez flutikazon/salmeterol);
- 3) 64 haftalık aktif kontrollü bir çalışma (günde bir kez glikopironyum, günde bir kez açık etiketli tiotropium);
- 4) 52 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma;
- 5) 3 haftalık plasebo ve aktif kontrollü (günde bir kez tiotropium) bir egzersiz toleransı çalışması; ve
- 6) 52 haftalık aktif kontrollü (günde iki kez flutikazon/salmeterol) bir çalışma.

Bu çalışmaların dördüne orta - ağır KOAH tanısı olan hastalar alınmıştır. 64 haftalık çalışmaya, önceki yılda  $\geq 1$  orta ya da şiddetli KOAH alevlenmesi olan ağır - çok ağır KOAH hastaları dahil edilmiştir. 52 haftalık aktif kontrollü çalışmaya ise önceki yılda  $\geq 1$  orta ya da şiddetli KOAH alevlenmesi olan orta ila çok ağır KOAH hastaları kaydedilmiştir.

#### *Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler*

İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür bir dizi klinik çalışmada akciğer fonksiyonunda (bir saniyede zorlu ekspiratuar hacim FEV<sub>1</sub> ile ölçülmüştür) klinik olarak anlamlı düzelmeler sağlamıştır. Faz III çalışmalarda bronkodilatör etkiler, ilk dozdan sonraki 5 dakika içerisinde görülmüş ve ilk dozdan itibaren 24 saatlik doz aralığında bu etki sürmüştür. Zaman içinde bronkodilatör etkide herhangi bir azalma olmamıştır.

Etkinin büyüklüğü, başlangıçtaki havayolu kısıtlamasının tersine çevrilebilirlik derecesine (kısa etkili muskarinik antagonist ve kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist uygulanarak test edilmiştir) bağlı olmuştur: Başlangıçta en düşük (<%5) tersine çevrilebilirliğe sahip hastalar, daha yüksek (≥%5) tersine çevrilebilirliğe sahip hastalara göre genellikle daha düşük bronkodilatör yanıt sergilemiştir. 26. haftada (birincil sonlanım noktası), İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür, plasebo ile karşılaştırıldığında dip FEV<sub>1</sub> değerini, başlangıçta en düşük tersine çevrilebilirliğe sahip (<%5) hastalarda 80 ml (İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür n=82; plasebo n=42; p=0,053); daha yüksek tersine çevrilebilirliğe sahip (≥%5) hastalarda 220 ml (İndakaterol maleat/glikopironyum bromür n=392, plasebo n=190; p<0,001) artırmıştır.

Dip ve doruk FEV<sub>1</sub>:

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür birincil sonlanım noktasında 26. haftada doz sonrası dip FEV<sub>1</sub> değerini plaseboya kıyasla 200 mL artırmıştır (p<0,001) ve gerek her bir monoterapi bileşeni (indakaterol ve glikopironyum) tedavi kolu gerekse tiotropium tedavi kolu ile karşılaştırıldığında aşağıdaki tabloda görülen şekilde anlamlı artışlar sağlamıştır.

**1. Gün ve 26. haftada (birincil sonlanma noktası) doz sonrası dip FEV<sub>1</sub> (en küçük kareler ortalaması)**

Tedavi farkı	1. Gün	26. Hafta
İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür - plasebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür - indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür -glikopironyum	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,0001)
İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür - tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Ortalama doz öncesi FEV<sub>1</sub> değeri (çalışma ilacının sabah dozundan 45 ve 15 dakika önce alınan değerlerin ortalaması) 26. haftada flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 100 mL, p<0,001) [52. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında (en küçük kareler [LS] ortalaması tedavi farkı 189 mL, p<0,001) 64. haftaya kadar tüm vizitlerde glikopironyuma göre (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 70-80 mL, p <0,001) ve tiotropiuma göre (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 60-80 mL, p <0,001) İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur). 52 haftalık aktif kontrollü çalışmada ortalama doz öncesi FEV<sub>1</sub> değeri, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında 52. haftaya kadar tüm vizitlerde İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 62-86 ml, p<0,001). 26. haftada indakaterol maleat/glikopironyum bromür, dozdan sonraki ilk 4 saatte plasebo ile karşılaştırıldığında doruk FEV<sub>1</sub> değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlamıştır (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 330 ml) (p<0,001).

FEV<sub>1</sub> EAA:

Aktif kontrollü çalışmada, indakaterol maleat/glikopironyum bromür 26. haftada doz sonrası FEV<sub>1</sub> EAA<sub>0-12</sub> değerini (birincil sonlanma noktası) flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında 140 mL daha fazla artırmıştır (p<0,001).

#### *Semptomatik sonlanımlar*

Nefes darlığı:

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür Tranzisyonel Dispne İndeksi (TDI) ile değerlendirilen nefes darlığını anlamlı ölçüde azaltmıştır. İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür, 26. haftada TDI fokal skorunda plaseboya, tiotropiuma ve flutikazon/salmeterole göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı düzelme (sırasıyla en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 1,09, p<0,001; 0,51, p=0,007 ve 0,76, p=0,003) sağlamıştır. İndakaterole ve glikopironyuma göre düzelmeler sırasıyla 0,26 ve 0,21 olmuştur.

Plasebo ile karşılaştırıldığında indakaterol maleat/glikopironyum bromür alan hastaların daha büyük bir yüzdesinde 26. Haftada, TDI fokal skorunda 1 puan veya üzerinde bir düzelme sağlanmıştır (sırasıyla %57,5 ve %68,1, p=0,004). 26. Haftada, tiotropium ve flutikazon/salmeterol alanlar ile karşılaştırıldığında İndakaterol maleat/ glikopironyum bromür alan hastaların daha yüksek bir oranında klinik olarak anlamlı yanıt gözlenmiştir: indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile %68,1 ve tiotropium ile %59,2 (p=0,016); indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile %65,1 ve flutikazon/salmeterol ile %55,5 (p=0,088).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi:

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür aynı zamanda St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde, 26. haftada, istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme (toplam skorda azalma) sağlamıştır: plaseboya göre fark (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -3,01, p=0,002) ve tiotropiuma göre fark (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -2,13, p=0,009); indakaterol ve glikopironyuma göre azalmalar sırasıyla -1,09 ve -1,18 olmuştur. 64. haftada tiotropium ile karşılaştırıldığında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -2,69, p<0,001). 52. haftada, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -1,3, p=0,003).

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür alan hastaların daha yüksek bir yüzdesinde SGRQ skorunda klinik olarak anlamlı düzelme (başlangıca göre en az 4 birimlik düşüş) sağlamıştır: 26. haftada indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile %63,7 (plasebo ile %56,6 [fark için p=0,088] ve tiotropium ile %56,4 [fark için p=0,047]) ve 64. haftada indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile %57,3 (glikopironyum ile %51,8 [p=0,055] ve tiotropium ile %50,8 [p=0,051]); 52. haftada indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile %49,2 (flutikazon/salmeterol ile (%49,2 indakaterol maleat/glikopironyum bromür'e karşılık %43,7, risk oranı: 1,3, p<0,001).



### *Günlük aktiviteler*

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür 26 haftada ‘normal günlük aktivitelerin gerçekleştirilebildiği gün’ yüzdesinde tiotropiumdan daha fazla iyileşme göstermiştir (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı %8,45,  $p<0,001$ ). 64. Haftada, indakaterol maleat/glikopironyum bromür glikopironyuma göre sayısal (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı %1,95;  $p=0,175$ ) ve tiotropiuma göre ise istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı %4,96;  $p=0,001$ ) göstermiştir.

### *KOAH alevlenmeleri*

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ( $n=729$ ), glikopironyum ( $n=739$ ) ve tiotropiumu ( $n=737$ ) karşılaştıran 64 haftalık bir çalışmada, günde bir kez indakaterol maleat/glikopironyum bromür yıllık orta veya şiddetli KOAH alevlenmeleri hızını glikopironyuma göre %12 ( $p=0,038$ ) ve tiotropiuma göre %10 ( $p=0,096$ ) azaltmıştır. Hasta yılı başına düşen orta veya şiddetli KOAH alevlenmeleri sayısı indakaterol maleat/glikopironyum bromür için 0,94 (812 olay), glikopironyum için 1,07 (900 olay) ve tiotropium için 1,06 (898 olay) bulunmuştur. Ayrıca, indakaterol maleat/glikopironyum bromür yıllık alevlenme (hafif, orta, şiddetli) hızını glikopironyuma göre %15 ( $p=0,001$ ) ve tiotropiuma göre %14 ( $p=0,002$ ) azaltmıştır. Hasta yılı başına tüm düşen alevlenmelerin sayısı indakaterol maleat/glikopironyum bromür için 3,34 (2,893 olay), glikopironyum için 3,92 (3,294 olay) ve tiotropium için 3,89 (3,301 olay) olmuştur.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ( $n=1,675$ ) ve flutikazon/salmeterolün ( $n=1,679$ ) karşılaştırıldığı 52 haftalık çalışmada, flutikazon/salmeterole kıyasla eşit etkinliğin birincil çalışma amacına KOAH alevlenmelerinin (hafif, orta veya şiddetli) hızı bakımından ulaşılmıştır. Hasta yılı başına düşen tüm KOAH alevlenmeleri sayısı indakaterol maleat/glikopironyum bromür için 3,59 (4,531 olay) ve flutikazon/salmeterol için 4,03 (4,969 olay) olmuştur. İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ek olarak yıllık alevlenme hızını flutikazon/salmeterole göre azaltma açısından üstün (%11;  $p=0,003$ ) bulunmuştur.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında, orta veya şiddetli alevlenme hızını %17 ( $p<0,001$ ), şiddetli (hastaneye yatış gerektiren) alevlenme hızını %13 (istatistiksel olarak anlamlı değildir,  $p=0,231$ ) azaltmıştır. Hasta yılı başına düşen orta veya şiddetli alevlenme sayısı indakaterol maleat/glikopironyum bromür için 0,98 (1,265 olay) ve flutikazon/salmeterol için 1,19 (1,452 olay) olarak bulunmuştur. İndakaterol maleat/glikopironyum bromür ilk orta veya şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreyi, alevlenme riskini %22 ( $p<0,001$ ) azaltarak ve ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreyi de alevlenme riskini %19 ( $p=0,046$ ) azaltarak uzatmıştır.

Pnömoni insidansı indakaterol maleat/glikopironyum bromür kolunda %3,2 iken flutikazon/salmeterol kolunda %4,8 olmuştur ( $p=0,017$ ). İlk pnömoniye kadar geçen süre, flutikazon/salmeterole göre indakaterol maleat/glikopironyum bromür kolunda daha uzun bulunmuştur ( $p=0,013$ ).

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür (n=258) ile flutikazon/salmeterolün (n=264) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, 26 haftada orta veya şiddetli KOAH alevlenmeleri sayısı/hasta yılı sırasıyla 0,15 ve 0,18 (18 olay karşısında 22 olay) (p=0,512) ve tüm KOAH alevlenmeleri sayısı/hasta yılı (hafif, orta veya şiddetli) da sırasıyla 0,72 ve 0,94 (86 olay karşısında 113 olay) olmuştur (p=0,098).

#### *Kurtarıcı ilaç kullanımı*

26 haftalık süre boyunca günde bir kez indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile kurtarıcı ilaç (salbutamol) kullanımı plaseboya göre 0,96 puf/gün (p<0,001), tiotropiuma göre 0,54 puf/gün (p<0,001) ve flutikazon/salmeterole göre 0,39 puf/gün (p=0,019) oranında anlamlı düzeyde azalmıştır. 64 haftalık bir çalışmada, bu düşüş tiotropiuma göre 0,76 puf/gün (p<0,001) olmuştur. 52 haftalık bir çalışmada ise indakaterol maleat/glikopironyum bromür kurtarıcı ilaç kullanımını flutikazon/salmeterole göre 0,25 puf/gün azaltmıştır (p<0,001).

#### *Egzersiz toleransı*

Sabah uygulanan indakaterol maleat/glikopironyum bromür, ilk dozdan itibaren dinamik hiperinflasyonu azaltmış ve egzersiz süresini uzatmıştır. Tedavinin ilk gününde egzersiz sırasındaki inspiratuar kapasitede, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelme olmuştur (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 250 ml, p<0,001). Üç haftalık tedaviden sonra inspiratuar kapasitede indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile elde edilen düzelme daha fazla olmuş (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 320 ml, p<0,001) ve egzersiz dayanıklılığı süresi plaseboya oranla artmıştır (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 59,5 saniye, p=0,006).

#### Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) pediyatrik popülasyonun tüm alt setlerinde indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünden vazgeçmiştir (pediyatrik kullanıma dair bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler:**

#### Emilim

#### *İndakaterol maleat/glikopironyum bromür*

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür inhalasyonu sonrasında indakaterol ve glikopironyumun doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılan kadar geçen medyan süre sırasıyla yaklaşık 15 ve 5 dakika olmuştur.

*İn vitro* performans verilerine dayanılarak, akciğere ulaşan indakaterol dozunun, indakaterol maleat/glikopironyum bromür ve indakaterol monoterapi ürünü için benzer olması beklenir. İndakaterol maleat/glikopironyum bromür inhalasyonundan sonra indakaterolün kararlı durum maruziyeti, indakaterol monoterapi ürününün inhalasyonundan sonraki sistemik maruziyet ile benzer ya da bundan biraz düşük olmuştur.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür inhalasyonu sonrasında indakaterolün mutlak biyoyararlanımının uygulanan dozun %61-85'i aralığında olduğu; glikopironyum için bu oranın yaklaşık olarak %47 olduğu tahmin edilmektedir.

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür inhalasyonu sonrasında glikopironyuma kararlı durum maruziyeti, glikopironyum içeren monoterapi ürününün inhalasyonu sonrasında sistemik maruziyet ile benzer bulunmuştur.

#### *İndakaterol*

İndakaterolün kararlı durum konsantrasyonlarına, günde bir kez uygulamadan sonraki 12 ile 15 gün içerisinde ulaşılmıştır. İndakaterolün ortalama birikme oranı, yani gün 1 ile kıyaslandığında 14. veya 15. günde 24 saatlik doz uygulama aralığı boyunca EAA değeri, 60 mcg ile 480 mcg (uygulanan doz) arasındaki günde bir kez inhalasyon dozları için 2,9-3,8 aralığında bulunmuştur.

#### *Glikopironyum*

KOAH'lı hastalarda tekrarlanan günde bir kez inhalasyonu takiben, glikopironyumun kararlı durum farmakokinetiğine tedaviden sonraki bir hafta içinde erişilmiştir. Önerilen günde bir doz rejiminde glikopironyumun kararlı durum ortalama doruk ve dip konsantrasyonları sırasıyla 166 pikogram/ml ve 8 pikogram/ml olarak saptanmıştır. Kararlı durum maruziyeti (24 saatlik doz uygulama aralığında EAA), ilk dozdan sonraki değere kıyasla yaklaşık 1,4 ile 1,7 kat daha yüksek bulunmuştur.

#### Dağılım

##### *İndakaterol*

İntravenöz infüzyondan sonra indakaterolün dağılım hacmi terminal fazda 2557 litre olup yaygın bir dağılıma işaret etmiştir. *In vitro* koşullarda insan serum ve plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %95 olmuştur.

##### *Glikopironyum*

İntravenöz uygulamadan sonra, glikopironyumun kararlı durum dağılım hacmi 83 L ve terminal fazdaki dağılım hacmi 376 L'dir. İnhalasyon sonrasında terminal fazda görülen dağılım hacmi yaklaşık 20 kat daha yüksek olup inhalasyondan sonraki eliminasyonun çok daha yavaş oluşunu yansıtmaktadır. Glikopironyumun *in vitro* insan plazma proteinine bağlanma oranı 1 ila 10 nanogram/mL'lik konsantrasyonlarda %38 ila %41'dir.

#### Biyotransformasyon

##### *İndakaterol*

İnsanda gerçekleştirilen bir ADME (emilim, dağılım, metabolizma, atılım) çalışmasında radyoaktif element ile işaretlenmiş indakaterolün oral uygulamasından sonra değişmemiş indakaterolün serumdaki temel bileşen olduğu belirlenmiştir; bu bileşen 24 saatlik toplam EAA'nın yaklaşık olarak üçte birini oluşturmaktadır. Hidroksillenmiş bir türev, serumdaki en belirgin metabolittir. Hidroksillenmiş indakaterol ve indakaterolün fenolik O-glukuronidleri

de diğer belirgin metabolitlerdir. Hidroksillenmiş türevin diastereomeri, indakaterolün bir N-glukuronatı ve C- ve N-dealkile ürünler, belirlenen diğer metabolitler olmuştur.

*In vitro* araştırmalar, UGT1A1'in indakaterolü fenolik O-glukuronata metabolize eden tek UGT izoformu olduğunu göstermiştir. Ancak, farklı UGT1A1 genotiplerine sahip popülasyonlarda yürütölen bir klinik çalışmada gösterildiği üzere, indakaterole sistemik maruziyet UGT1A1 genotipinden anlamlı şekilde etkilenmemektedir.

Rekombinant CYP1A1, CYP2D6 ve CYP3A4 ile birlikte inkübasyonda oksidatif metabolitler saptanmıştır. CYP3A4'ün indakaterolün hidroksillenmesinden sorumlu olan başlıca izoenzim olduğu sonucuna varılmıştır. *In vitro* araştırmalar, indakaterolün atım pompası P-gp için düşük afiniteli bir substrat olduğunu göstermiştir.

### *Glikopironyum*

*In vitro* metabolizma çalışmaları, glikopironyum bromür için metabolik yolların hayvanlarda ve insanlarda benzer olduğunu göstermiştir. Çeşitli mono ve bi-hidroksillenmiş metabolitlerle sonuçlanan hidroksilasyon ve karboksilik asit türevi (M9) oluşumu ile sonuçlanan direkt hidroliz görölmüştür. *In vivo* koşullarda M9, inhale glikopironyum bromür dozunun yutulana kısmından oluşur. İnsanda tekrarlı dozlardan sonra idrarda, uygulanan dozun %3'üne karşılık gelen glikopironyumun glukoronid ve/veya sülfat konjugatları bulunmuştur.

Birçok CYP izoenzimi glikopironyumun oksidatif biyotransformasyonuna katkıda bulunur. Glikopironyum metabolizmasının inhibisyonu veya indüksiyonunun, etkin maddenin sistemik maruziyeti üzerinde anlamlı bir değişime yol açması beklenmez.

*In vitro* inhibisyon çalışmaları glikopironyum bromürün CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4/5, atım taşıyıcıları MDR1, MRP2 veya MXR ve içeri alım taşıyıcıları OCT1 veya OCT2'yi inhibe etme kapasitesi olmadığını göstermiştir. *In vitro* enzim indüksiyonu çalışmalarında glikopironyum bromür test edilen hiçbir sitokrom P450 izoenzimi, UGT1A1 ve MDR1 ve MRP2 taşıyıcılarının klinik açıdan anlamlı indüksiyonuna neden olmamıştır.

### Eliminasyon

#### *İndakaterol*

İdrar örneklerinin de toplandığı klinik çalışmalarda, idrar yoluyla değişmeden atılan indakaterol miktarı, genellikle uygulanan dozun %2,5'inden az olmuştur. İndakaterolün böbrek klirensi ortalama olarak 0,46 ile 1,2 L/saat arasındadır. İndakaterolün 23,3 litre/saat'lik serum klirensi ile karşılaştırıldığında, böbrek klirensinin, sistemik olarak mevcut indakaterolün atılmasında önemsiz bir rol oynadığı açık olarak görölmektedir (sistemik klirensin yaklaşık %2 ila 5'i).

İnsanda gerçekteştirilen bir ADME çalışmasında oral yolla verilen indakaterol insan dışkısında temelde değişikliğe uğramamış ana bileşen (dozun %54'ü) ve daha küçük bir ölçüde hidroksillenmiş indakaterol metabolitleri (dozun %23'ü) şeklinde atılmıştır.

İndakaterol serum konsantrasyonları çok fazlı olarak düşmekte, ortalama terminal yarılanma ömrü 45,5 ile 126 saat arasında olmaktadır. Tekrarlı dozlardan sonra indakaterol birikiminden hesaplanan efektif yarı ömür 40 ila 52 saat arasında değişmekte olup yaklaşık olarak 12-15 gün olan kararlı hale kadar geçen süre ile uyumludur.

#### *Glikopironyum*

İnsanlara [<sup>3</sup>H]-işaretli glikopironyum bromürün intravenöz yolla uygulanmasından sonra, 48 saatte ortalama üriner radyoaktivite atılımı dozun %85'ini oluşturmuştur. Ek olarak safrada dozun %5'i tespit edilmiştir.

Ana ilacın renal eliminasyonu sistemik olarak mevcut glikopironyumun toplam klirensinin yaklaşık %60 ila 70'ini oluştururken, renal dışı klirens prosesleri yaklaşık %30 ila 40'ını oluşturur. Biliyer klirens renal dışı klirens katkıda bulunur ancak renal dışı klirensin büyük çoğunlukla metabolizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Glikopironyumun ortalama renal klirensi 17,4 ve 24,4 L/s aralığındadır. Aktif tübüler sekresyon glikopironyumun renal eliminasyonuna katkıda bulunur. Uygulanan dozun %23'üne kadar olan kısmı idrarda ana ilaç olarak tespit edilmiştir.

Glikopironyum plazma konsantrasyonları çok fazlı olarak azalmıştır. Ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü intravenöz (6,2 saat) ve oral (2,8 saat) uygulamadan sonrakine kıyasla inhalasyondan sonra (33 ila 57 saat) çok daha uzun sürmüştür. Eliminasyon paterni sürekli akciğer emilimini ve/veya inhalasyondan sonra 24. saatte ve sonrasında sistemik dolaşıma glikopironyum geçişini düşündürmektedir

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

##### *İndakaterol*

İndakaterole sistemik maruziyet, artan (120 mcg ila 480 mikrogram) dozlarda (uygulanan) dozla orantılı biçimde artmıştır.

##### *Glikopironyum*

KOAH hastalarında glikopironyumun farmakokinetik kararlı durumunda hem sistemik maruziyet hem de toplam üriner atılımı, 44 ila 176 mikrogram (uygulanan) doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artmıştır.

#### Özel popülasyonlar

##### *İndakaterol maleat/glikopironyum bromür*

KOAH hastaları ile yapılan bir popülasyon farmakokinetik (PK) analizi, indakaterol maleat/glikopironyum bromür inhalasyonu sonrasında indakaterol ve glikopironyuma sistemik maruziyet üzerinde yaşın, cinsiyetin ve ağırlığın (yağsız beden ağırlığı) anlamlı bir etkisi olduğunu göstermemiştir. Yağsız vücut ağırlığı (ağırlık ve boy fonksiyonu) bir eş değişken olarak tanımlanmıştır. Sistemik maruziyet ile yağsız vücut ağırlığı (veya vücut ağırlığı) arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir ancak değişikliğin boyutuna ya da yağsız beden ağırlığının öngörü kesinliğine bağlı olarak bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Sigara içme ve başlangıçtaki FEV<sub>1</sub> değerinin indakaterol maleat/glikopironyum bromür inhalasyonu sonrasında indakaterol ve glikopironyuma sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

#### *İndakaterol*

Bir popülasyon farmakokinetik analizinde yaş (88 yaşına kadar olan yetişkinlerde), cinsiyet, ağırlık (32 - 168 kg) veya ırkın indakaterolün farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bulgular etnik alt gruplar arasında herhangi bir farka işaret etmemektedir.

#### *Glikopironyum*

KOAH hastalarına dair verilerin bir popülasyon PK analizinde beden ağırlığı ve yaş, sistemik maruziyet açısından hastalar arası değişkenlikte rolü olan faktörler olarak tanımlanmıştır. Glikopironyum önerilen dozda tüm yaş ve beden ağırlığı gruplarında kullanılabilir.

Cinsiyet, sigara kullanma durumu ve başlangıçtaki FEV<sub>1</sub> değerinin, sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi görülmemiştir.

#### *Karaciğer yetmezliği olan hastalar*

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür:

Monoterapi bileşenlerinin klinik farmakokinetik özelliklerine dayanılarak; indakaterol maleat/glikopironyum bromür önerilen dozda, hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara dair veri mevcut değildir.

İndakaterol:

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar, indakaterolün C<sub>maks</sub> veya EAA değerleri açısından anlamlı değişiklikler göstermemiş, ayrıca hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan gönüllüler ile sağlıklı kontroller protein bağlanması açısından da farklılık sergilememiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Glikopironyum:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Glikopironyum sistemik dolaşımdan ağırlıklı olarak renal atılım ile uzaklaştırılır. Glikopironyumun hepatik metabolizmasındaki bozulmanın, sistemik maruziyette klinik olarak anlamlı bir artışa neden olacağı düşünülmemektedir.

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar*

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür:

Monoterapi bileşenlerinin klinik farmakokinetik özelliklerine dayanılarak; indakaterol maleat/glikopironyum bromür önerilen dozda, hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği ya da diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda indakaterol maleat/glikopironyum bromür sadece beklenen fayda, potansiyel riskten fazla olduğu takdirde kullanılmalıdır.

İndakaterol:

Toplam vücut eliminasyonunda idrar yolunun çok düşük bir katkısı olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda bir çalışma yapılmamıştır.

Glikopironyum:

Böbrek yetmezliği, glikopironyum bromüre toplam maruziyete etki etmektedir. Toplam sistemik maruziyette (EAA<sub>son</sub>), hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,4 kata kadar orta düzeyli bir artış ve şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda 2,2 kata kadar artış görülmüştür. Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan KOAH hastalarında (tahmini glomerüler filtrasyon oranı eGFR  $\geq 30$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) glikopironyum bromürün önerilen dozda kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

*Etnik köken*

İndakaterol maleat/glikopironyum bromür:

Japon ve Kafkasyalı gönüllüler arasında her iki bileşiğin toplam sistemin maruziyetinde (EAA) önemli farklar yoktur. Diğer etnik kökenler veya ırklar için farmakokinetik veriler yetersizdir.

İndakaterol:

Etnik alt gruplar arasında hiç bir fark saptanmamıştır. Siyahi popülasyonda kısıtlı tedavi deneyimi mevcuttur.

Glikopironyum:

Japon ve Kafkasyalı gönüllüler arasında toplam sistemin maruziyet (EAA) açısından önemli farklar yoktur. Diğer etnik kökenler veya ırklar için farmakokinetik veriler yetersizdir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **İndakaterol maleat/glikopironyum bromür**

Klinik öncesi çalışmalar *in vitro* ve *in vivo* güvenlilik farmakolojisi değerlendirmelerini, sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen tekrarlı doz inhalasyon toksisitesi çalışmalarını ve sıçanlarda inhalasyon ile yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmasını içermektedir.

Köpeklerde indakaterol maleat/glikopironyum bromür ve her bir monoterapi bileşeninin tüm dozlarında kalp hızında artış barizdir. Kalp hızı üzerindeki etkinin boyutu ve süresi indakaterol maleat/glikopironyum bromür ile artmıştır ve tek başına her bir bileşen ile karşılaştırıldığında etkinin süresi aditif bir yanıt ile uyumludur. Elektrokardiyogram aralıklarında kısılma; sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma da görülmüştür. Köpeklere tek başına veya indakaterol maleat/glikopironyum bromür içerisinde uygulanan indakaterol benzer bir miyokard lezyon insidansı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Miyokard lezyonları için advers etki gözlemlenmeyen seviyede (NOAEL) sistemik maruziyetler (EAA) her bir bileşen için sırasıyla insanlardan 64 ve 59 kat daha yüksektir.

Sıçandaki bir embriyofetal çalışma sırasında indakaterol maleat/glikopironyum bromür'ün herhangi bir doz düzeyinde embriyo ya da fetüs üzerinde etkisi görülmemiştir. Advers etki

gözlenmeyen seviyede (NOAEL) sistemik maruziyetler (EAA) indakaterol ve glikopironyum için insanda belirlenenden sırasıyla 79 ve 126 kat daha yüksek bulunmuştur.

### İndakaterol

İndakaterolün beta<sub>2</sub>-agonistik özelliklerine atfedilebilen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler köpeklerde taşikardi, aritmi ve miyokart lezyonlarına neden olmuştur. Kemirgenlerde nazal kavite ve larenkste hafif tahriş görülmüştür. Tüm bu bulgular, insanda öngörülenin yeterince üzerindeki maruziyetlerde meydana gelmiştir.

İndakaterol sıçan fertilité çalışmasında genel üreme performansını etkilememiş olmakla birlikte, indakaterol ile tedavi edilen insanlardakinden 14 kat daha fazla maruziyette yürütülen bir peri- ve post-gelişimsel sıçan çalışmasında gebe F<sub>1</sub> yavru sayısında bir azalma gözlenmiştir. İndakaterol ve metabolitleri hızla emziren sıçanların sütüne geçmiştir. İndakaterol sıçanlarda veya tavşanlarda embriyotoksik veya teratojenik değildir.

Genotoksisite çalışmaları herhangi bir mutajenik ya da klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Karsinogenisite iki yıllık bir sıçan çalışmasında ve altı aylık transgenik fare çalışmasında değerlendirilmiştir. Sıçanda benign over leiomyomu ve fokal hiperplazi insidanslarındaki artışlar, diğer beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler için bildirilenlerle benzer bulunmuştur. Farede karsinogenisite bulgusuna rastlanmamıştır. Bu çalışmalarda advers etkinin gözlenmediği seviyede sistemik maruziyetler (EAA), maksimum önerilen terapötik dozda günde bir kez indakaterol ile tedavi edilen insanlardaki değerlerin sırasıyla en az 7 ve 49 katı olmuştur.

### Glikopironyum

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, kardiyojenik potansiyel ile üreme ve gelişim toksisitesine dair geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike arz etmemektedir.

Glikopironyum bromürün muskarinik reseptör antagonisti olması ile ilişkilendirilen etkiler köpekte kalp hızında hafif ila orta dereceli artışları, sıçanda lens opasitelerini; sıçan ve köpekte glandüler salgılarda azalma ile ilişkili geri dönüşlü değişiklikleri içermektedir. Sıçanda solunum yolunda hafif tahriş ve adaptif değişiklikler görülmüştür. Tüm bu bulgular, insanda öngörülenin yeterince üzerindeki maruziyetlerde meydana gelmiştir.

Glikopironyum, inhale uygulama sonrasında sıçanda ya da tavşanda teratojen etki göstermemiştir. Sıçanda fertilité ve doğum öncesi ve sonrası gelişim etkilenmemiştir. Glikopironyum bromür ve metabolitleri fare, tavşan ve köpekte plasenta bariyerini önemli ölçüde geçmemiştir. Glikopironyum bromür (metabolitleri dahil) emziren sıçanların sütü ile atılmış ve sütte anne kanındaki 10 katına varan konsantrasyonlara ulaşmıştır.

Genotoksisite çalışmaları glikopironyum bromür için herhangi bir mutajenik ya da klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Transgenik farelerde oral uygulama ve sıçanlarda inhalasyon uygulaması ile yapılan karsinogenisite çalışmaları farelerde insanlar için önerilen maksimum



dozdan yaklaşık 53 kat ve sıçanlarda 75 kat daha yüksek sistemik maruziyetlerde (EAA) karsinojenisite kanıtı olmadığını ortaya koymuştur.

## **6. Farmasötik özellikler**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz Monohidrat (Inhalac 230) (sığır sütü kaynaklı)

Laktoz Monohidrat (Inhalac 400) (sığır sütü kaynaklı)

### HPMC Kapsül (No:3)

Hypromellose

Tartrazine- FD&C Yellow 5

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçersizdir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

Her bir paket içerisindeki inhaler cihazı söz konusu paketteki tüm kapsüller kullanıldıktan sonra atılmalıdır.

### **6.4 Özel saklama önlemleri**

25°C altındaki sıcaklıkta saklanmalıdır.

Kapsüller nemden korunmak için blister içinde saklanmalı ve yalnızca kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.

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

Ürünümüz OPA-Alu-PVC ve Alüminyum folyodan oluşan blister ile ambalajlanmaktadır. Blisterler karton kutu içerisinde, plastik separatör içerisindeki monodoz kuru toz inhaler cihazı ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır. Ürünümüzün iki farklı ticari takdim şekli mevcuttur. İlk takdim şekli bir karton kutuda 30 adet kapsül ile plastik seperatör içerisinde 1 adet cihaz (Monodoz kuru toz inhaler) ve kullanma talimatı şeklindedir. İkinci takdim şekli ise 90 adet kapsül ile plastik seperatör içerisinde 1 adet cihaz (Monodoz kuru toz inhaler) ve kullanma talimatı şeklindedir.

### **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92  
Faks: 0 212 697 00 24  
E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

2021/509

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**