

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONBREZ BREEZHALER 150 mcg İnhaler Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

İndakaterol maleat 194 µg (150 mikrogram indakaterole eşdeğer)

Cihazdan serbestlenen doz (ONBREZ BREEZHALER cihazının ağız parçasından çıkan doz) 120 mikrogram indakateroldür.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 24.806 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhaler kapsül

İçerisinde beyaz toz bulunan, nötral transparan renksiz sert jelatin kapsüllerin başlık kısmındaki siyah bir çizginin altında siyah renkte firma logosu "IDL", no: 3 boyutundaki gövdesindeki siyah çizginin üst kısmında siyah renkte ürün kodu "IDL 150" basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ONBREZ BREEZHALER, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan yetişkin hastalardaki hava yolu obstrüksiyonunun idame (sürekli) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, ONBREZ BREEZHALER inhalasyon cihazı kullanılarak bir adet 150 mikrogramlık kapsül içeriğinin günde bir kere inhalasyonudur. Doz, sadece tıbbi tavsiye üzerine artırılmalıdır.

Günde bir kez, 1 adet 300 mikrogramın ONBREZ BREEZHALER cihazı ile inhalasyonunun, özellikle şiddetli KOAH'ı olan hastalarda nefes darlığı açısından ilave klinik yarar sağladığı gösterilmiştir. Gerekliğinde maksimum doz olan günde 300 mikrograma çıkılabilir.

Uygulama şekli:

ONBREZ BREEZHALER kapsülleri sadece ONBREZ BREEZHALER inhalasyon cihazı kullanılarak oral inhalasyon yolu ile uygulanmalıdır. ONBREZ BREEZHALER kapsüller yutulmamalıdır. ONBREZ BREEZHALER kapsüller her zaman blister ambalajında saklanmalı ve KULLANMADAN HEMEN ÖNCE blisterden çıkarılmalıdır.

ONBREZ BREEZHALER, her gün aynı saatte uygulanmalıdır. Eğer bir doz kaçırılırsa, sonraki doz ertesi gün her zamanki saatinde alınmalıdır.

Her ürün ambalajı bir adet ONBREZ BREEZHALER cihazı içermektedir. Kutu içerisindeki kapsüller bittikten sonra inhalasyon cihazı atılır.

Ürünün doğru olarak nasıl uygulanacağı hastalara gösterilmelidir. Solunumunda düzelme olmayan hastalara ilacı inhale etmek yerine yutup yutmadığı sorulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ONBREZ BREEZHALER kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: ONBREZ BREEZHALER, 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Maksimum plazma konsantrasyonu ve genel sistemik maruziyet yaşla birlikte artmaktadır; ancak yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

İndakaterole ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım:

ONBREZ BREEZHALER, astımda kullanılmamalıdır, çünkü astımda ONBREZ BREEZHALER ile ilgili uzun dönem sonuç verileri yoktur.

Uzun etkili beta2-adrenerjik agonistler, astım tedavisinde kullanıldığında, astım ile bağlantılı ölümler de dahil olmak üzere astım ile ilişkili ciddi advers olaylar riskini artırabilir.

Aşırı duyarlılık:

ONBREZ BREEZHALER uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer alerjik reaksiyonlara işaret eden (özellikle, nefes ya da yutkunma güçlüğü, dil, dudaklar ve yüzde şişme, ürtiker, deri döküntüsü) belirtiler meydana gelirse, ONBREZ BREEZHALER kullanımı hemen bırakılmalı ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi ONBREZ BREEZHALER uygulaması da yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir. Paradoksal bronkospazm oluşursa, ONBREZ BREEZHALER hemen kesilmeli ve alternatif tedavi başlanmalıdır.

Hastalığın kötüleşmesi:

ONBREZ BREEZHALER, akut bronkospazm epizotlarının tedavisi için (yani kurtarıcı tedavi olarak) endike değildir. ONBREZ BREEZHALER tedavisi sırasında KOAH'ta (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) kötüleşme görülürse, hastanın ve KOAH tedavi rejiminin tekrar değerlendirilmesi gereklidir. ONBREZ BREEZHALER günlük dozunun, 300 mikrogramlık maksimum dozun üzerine çıkarılması uygun değildir.

Sistemik etkiler:

Önerilen dozlarda ONBREZ BREEZHALER uygulamasından sonra kardiyovasküler sistem üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki genellikle gözlenmemesine rağmen diğer beta₂-adrenerjik agonistlerde olduğu gibi ONBREZ BREEZHALER de kardiyovasküler bozukluğu (koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler ve hipertansiyon), konvülsif bozukluğu veya tirotoksikozisi olan hastalarda ve beta₂-adrenerjik agonistlere beklenmedik şekilde yanıt veren hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer inhale beta₂-adrenerjik ilaçlarla olduğu gibi ONBREZ BREEZHALER, tavsiye edilenden daha yüksek dozda ve sıklıkta kullanılmamalıdır.

ONBREZ BREEZHALER, diğer uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistlerle ya da uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistleri içeren bir tedavi ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kardiyovasküler etkiler:

ONBREZ BREEZHALER, diğer beta₂-adrenerjik agonistler gibi, bazı hastalarda, nabız, kan basıncı ve/veya semptomlarda artışla ölçülen klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etki oluşturabilir. Bu tür etkiler oluşursa tedavinin kesilmesi gerekebilir. Ayrıca, beta-adrenerjik agonistlerin EKG değişiklikleri (T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama ve ST segment depresyonu) oluşturduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Bu yüzden ONBREZ BREEZHALER gibi uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler, QT aralığında uzama görülen yada şüphelenilen veya QT aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Önerilen terapötik dozlarda ONBREZ BREEZHALER'in kullanıldığı klinik çalışmalarda QT_c-aralığının uzaması üzerine klinik açıdan anlamlı etkiler gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Hipokalemi:

Beta₂-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.

Hiperglisemi:

Beta₂-adrenerjik agonistlerin yüksek dozlarda inhalasyonu, plazma glukozunda artışlara yol açabilir. ONBREZ BREEZHALER tedavisinin başlatılmasını takiben plazma glukozu diyabetik hastalarda daha yakından takip edilmelidir.

Klinik çalışmalar sırasında kan glukozundaki klinik açıdan anlamlı değişiklikler, önerilen dozlarda ONBREZ BREEZHALER'in uygulandığı grupta plaseboya göre %1-2 daha sık gözlenmiştir. ONBREZ BREEZHALER, diyabeti iyi kontrol altında olmayan hastalarda araştırılmamıştır.

Laktoz monohidrat:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar:

Diğer beta₂-adrenerjik agonistler gibi ONBREZ BREEZHALER, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ya da QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zira bu ilaçların QT aralığı üzerindeki etkisi artabilir. QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar, ventriküler aritmi riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4.)

Sempatomimetik ajanlar:

Diğer sempatomimetik ajanların eş zamanlı uygulanması (tek başına veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) ONBREZ BREEZHALER'in istenmeyen etkilerini güçlendirebilir.

ONBREZ BREEZHALER, diğer uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler ya da uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Hipokalemi tedavisi:

Metilksantin türevleri (örn. teofilin), steroidler (örn. prednizolon) veya potasyum tutucu olmayan diüretikler ile eş zamanlı tedavi, beta₂-adrenerjik agonistlerin olası hipokalemi etkisini güçlendirebilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Beta-adrenerjik blokerler:

Beta-adrenerjik blokerler (örn. propranolol), beta₂-adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Bu nedenle, kullanılmaları zorunlu olmadığı sürece indakaterol, beta-adrenerjik blokerlerle (timolol içeren göz damlaları dahil) birlikte kullanılmamalıdır. Gerekli olduğu durumlarda kardiyoselektif beta-adrenerjik blokerler tercih edilmeli, ancak bunlar dikkatle uygulanmalıdır.

Metabolik ve taşıyıcı bazlı etkileşimler:

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

İndakaterolün eş zamanlı kullanılan ilaçlarla etkileşime neden olduğu gösterilmemiştir. *In vitro* araştırmalar indakaterolün, klinik uygulamada elde edilen sistemik maruziyet düzeylerinde, ilaçlarla metabolik etkileşimlere neden olma potansiyelinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer beta₂-adrenerjik agonistler gibi ONBREZ BREEZHALER de, uterus düz kası üzerinde gevşetici etkiye bağlı olarak doğum eylemini inhibe edebilir.

Gebelik dönemi

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

ONBREZ BREEZHALER, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İndakaterol/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik/toksikolojik veriler indakaterol/metabolitlerin süte geçtiğini göstermektedir. Emzirmenin çocuk için ve tedavinin anne için yararları göz önüne alınarak emzirmenin ya da ONBREZ BREEZHALER tedavisinin bırakılması kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Sıçanlarda gebelik oranlarında düşme gözlenmiştir. Yine de, önerilen maksimum dozda inhalasyonu takiben, indakaterolün insanlarda üreme ya da fertilite performansını etkilemesinin pek olası olmadığı düşünülmektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ONBREZ BREEZHALER'in araç ve makine kullanımı üzerine hiçbir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Önerilen dozlarda gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar; nazofarenjit (14.3), öksürük (% 8.2), üst solunum yolu enfeksiyonu (%14.2), baş ağrısı (%3.7) ve kas spazmlarıdır (%3.5). Bunların büyük kısmı hafif ya da orta şiddettedir ve tedavinin devam ettirilmesi durumunda sıklıkları azalmaktadır.

KOAH hastalarında önerilen dozlarda ONBREZ BREEZHALER'in advers ilaç reaksiyonu profili, beta₂-adrenerjik stimülasyonunun klinik olarak anlamlı olmayan sistemik etkilerini göstermektedir. Ortalama kalp atım hızı değişiklikleri dakikada birden daha az olmuştur; taşikardi nadir olarak gözlenmiştir ve plasebo grubuna benzer oranda bildirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, QT_cF aralıklarında anlamlı uzamalar saptanmamıştır. Dikkate değer QT_cF aralığı [yani >450 ms (erkekler) ve >470 ms (kadınlar)] ve hipokalemi bildirimleri plasebo ile benzer bulunmuştur. Kan şekerinde maksimum değişikliklerin ortalaması, ONBREZ BREEZHALER ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur.

ONBREZ BREEZHALER Faz III klinik geliştirme programı 16 kritik çalışmadan oluşmaktadır ve programa orta ila şiddetli KOAH klinik tanısı konmuş 9.000'in üzerinde hasta alınmıştır. Tedavi süreleri 12 hafta ya da daha uzun olan bu çalışmaların 11'inden elde edilen ve 2611'i günde bir kere 150 mikrogram ve 1157'si günde bir kere 300 mikrogram olmak üzere, günde bir kere 600 mikrograma kadar indakaterole maruz bırakılmış 4,764 hastadan güvenilirlik verileri toplanmıştır. Hastaların yaklaşık olarak %41'i ağır KOAH olup

ortalama yaşları 64'tür, %48'i 65 yaşın üzerindedir ve çoğunluğu (%80) beyaz ırka mensuptur.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, KOAH güvenlilik veritabanında MedDRA sistem organ sınıfına göre sıralanmıştır. Advers reaksiyonlar her bir sistem organ sınıfı içinde aşağıdaki kategoriler altında azalan sıklık sırasına göre dizilmiştir (CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın:

Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Yaygın:

Sinüzit.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Aşırı duyarlılık¹.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Diyabet ve hiperglisemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Parestezi.

Yaygın:

Baş ağrısı, baş dönmesi.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın:

İskemik kalp hastalığı, palpitasyonlar.

Yaygın olmayan:

Atriyal fibrilasyon, taşikardi.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:

Öksürük, gırtlak irritasyonunu içeren orofaringeal ağrı, rinore, solunum yolu konjesyonu.

Yaygın olmayan:

Paradoksal bronkospazm.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Kaşıntı/döküntü.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın:

Kas spazmı, kas-iskelet ağrısı.

Yaygın olmayan:
Miyalji.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın:
Göğüs ağrısı, periferik ödem.

Yaygın olmayan:
Kalple bağlantılı olmayan göğüs ağrısı.

Advers ilaç reaksiyonları birleştirilmiş KOAH güvenlilik veritabanına dayalı olarak seçilmiştir. Sıklıklar KOAH güvenlilik popülasyonunda ilgili advers ilaç reaksiyonu olan hastaların yüzdesine dayanmaktadır; hangisi daha yüksek orana sahipse 150 mikrogram ya da 300 mikrograma dayalı sıklık kategorisidir.¹ Onay sonrası pazarlama döneminde ONBREZ BREEZHALER kullanımı ile bağlantılı aşırı duyarlılık raporları alınmıştır. Bunlar büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, güvenilir bir şekilde sıklığı belirlemek ya da ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla sıklık klinik çalışma deneyiminden hesaplanmıştır.

Önerilen maksimum dozun iki katı dozda uygulanan ONBREZ BREEZHALER'in güvenlilik profili, önerilen dozlarda gözlenen profile benzerdir. Bu grupta ek olarak gözlenen diğer advers olaylar titreme (yaygın) ve anemidir (yaygın değil). Nazofarenjit, kas spazmı, baş ağrısı ve periferik ödem önerilen dozlarda daha sık gözlenmektedir.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonları tanımı:

Faz III klinik çalışmalarda, sağlık mesleği mensupları, klinik vizitlerde, ortalama olarak hastaların %17-20'sinde, genellikle inhalasyonu takiben 15 saniye içinde ortaya çıkan ve tipik olarak 5 saniye süren sporadik öksürük (sigara içerenlerde yaklaşık 10 saniye) olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu öksürük, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda ve sigarayı bırakmış olanlarla karşılaştırıldığında halen sigara kullanmakta olanlarda daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Inhalasyondan sonra ortaya çıkan bu öksürük, genel olarak iyi tolere edilmiştir ve önerilen dozlarda hiçbir hastanın çalışmalardan ayrılmasına yol açmamıştır (öksürük KOAH'ta gözlenen bir semptomdur ve hastaların %8.2'sinde öksürük bir advers olay olarak bildirilmiştir). Inhalasyon sonrası ortaya çıkan öksürüğün, bronkospazm, alevlenmeler, hastalığın kötüleşmesi veya etkililik kaybı ile ilişkili olduğunu gösteren bulgu yoktur.

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

KOAH hastalarında, önerilen maksimum terapötik dozun 10 katı olan tek dozlar, nabızda, sistolik kan basıncında ve QT_c aralığında orta derece bir artışla ilişkilendirilmiştir.

İndakaterol ile doz aşımının, beta₂-adrenerjik uyarıcılar için tipik olan abartılı etkilere (yani taşikardi, titreme, çarpıntılar, baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi ve hiperглиsemi) yol açma olasılığı yüksektir.

Destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kardiyoselektif beta-bloker kullanımı düşünülebilir, ancak beta-adrenerjik blokerler bronkospazmı uyarabildiğinden, bunlar doktor gözetiminde çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Uzun-etkili beta₂-adrenerjik agonisti
ATC kodu: R03AC18

Etki Mekanizması:

İndakaterol gibi beta₂-adrenoseptör agonistlerinin farmakolojik etkileri, en azından kısmen, intraselüler adenil siklazın (adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenozin monofosfata (siklik monofosfat) dönüşmesini katalize eden enzim) stimülasyonuna bağlanabilir. Yüksek siklik AMP düzeyleri, bronşiyal düz kasta gevşemeye neden olur. *In vitro* çalışmalar, uzun etkili bir beta₂-adrenerjik agonist olan indakaterolün beta₂ reseptörlerdeki agonist aktivitesinin, beta₁-reseptörlerindeki 24 kattan daha fazla ve beta₃-reseptörlerdekinden 20 kattan daha fazla olduğunu göstermiştir.

İnhale edildiğinde indakaterol akciğerlerde lokal olarak bronkodilatör etki gösterir. İndakaterol, insan beta₂-adrenerjik reseptör düzeyinde nanomolar potansi olan bir kısmi agonisttir. İzole insan bronşunda indakaterolün etkisi hızlı başlar ve etki süresi uzundur.

Beta₂-reseptörlerin, bronş düz kasında, beta₁-reseptörlerin insan kalbinde hakim olan adrenerjik reseptörler olmasına rağmen, insan kalbindeki toplam adrenerjik reseptörlerin %10-50'sini beta₂-adrenerjik reseptörleroluşturur. Kalpteki beta₂-adrenerjik reseptörlerin kesin fonksiyonu bilinmemektedir; fakat bunların varlığı yüksek düzeyde seçici beta₂-adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olma olasılığını artırmaktadır.

Farmakodinamik Etkiler:

Bir dizi klinik farmakodinami ve etkililik çalışmasında, günde bir kere 150 ve 300 mikrogram dozlarda uygulanan ONBREZ BREEZHALER, akciğer fonksiyonunda (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV₁ ölçümlerine göre) tutarlı bir şekilde 24 saati aşan klinik açıdan anlamlı düzelme sağlamıştır. İnhalasyondan sonra etkisi, beş dakika içinde hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve başlangıca göre FEV₁'de 110-160 ml artış meydana gelir. Bu, hızlı etkili beta₂-agonist salbutamol 200 mg'ın etkisine benzemektedir; ayrıca salmeterol/flutikazon 50/500 mikrogram ile karşılaştırıldığında etkisi, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha hızlıdır. Kararlı durumda başlangıca göre FEV₁'deki azami düzelmelerin ortalaması 250-330 ml'dir.

Bronkodilatör etkinin doz uygulama saatine (sabah veya akşam) bağlı olmadığı saptanmıştır.

ONBREZ BREEZHALER'in akciğer hiperinflasyonunu azalttığı gösterilmiştir; bu durum plasebo ile karşılaştırıldığında egzersiz sırasında ve dinlenirken inspiratuar kapasitenin artmasına yol açar.

Kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkiler:

404 sağlıklı gönüllüye 2 hafta süre ile indakaterolün çoklu dozlarının (günde bir kere 150, 300 veya 600 mikrogram) uygulandığı çift-kör, plasebo ve aktif (moksifloksasin) kontrollü bir çalışmada, QT_cF aralığındaki maksimum ortalama (%90 güven aralıkları) uzamaların 150, 300 ve 600 mikrogram için sırası ile 2.66 (0.55, 4.77), 2.98 (1.02, 4.93) ve 3.34 (0.86, 5.82) olduğu gösterilmiştir. Bu durum, önerilen terapötik dozlarda ya da önerilen maksimum dozun iki katı dozlarda, QT aralığı uzaması ile ilişkili pro-aritmik potansiyel açısından endişe olmadığını göstermektedir. Değerlendirilen doz aralığında konsantrasyon-delta QT_c ilişkisine dair bulgu saptanmamıştır.

KOAH'ı olan 605 hasta üzerinde yapılan 26 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada gösterildiği üzere, başlangıçta ve 26 haftalık tedavi döneminde 3 kereye kadar yapılan 24 saatlik monitorizasyona göre önerilen dozlarda ONBREZ BREEZHALER ile plasebo ya da tiotropium ile tedavi edilmiş hastalar arasında aritmik olayların gelişimi açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Klinik geliştirme programı, KOAH klinik tanısı konulmuş hastalarda yürütülen bir tane 12 haftalık, iki tane altı aylık (bunlardan bir tanesi güvenilirlik ve tolerabilitenin değerlendirilmesi için bir yıla uzatılmıştır) ve bir tane bir yıllık randomize kontrollü çalışmayı kapsamaktadır. Bu çalışmalar akciğer fonksiyonu ölçümlerini ve dispne, alevlenmeler ve sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesi gibi sağlık sonuçlarını kapsamaktadır.

Akciğer fonksiyonu:

ONBREZ BREEZHALER günde bir kere 150 mikrogram ve 300 mikrogram dozlarda uygulandığında akciğer fonksiyonunda klinik açıdan anlamlı iyileşmelere neden olmuştur. 12-haftalık primer sonlanım noktasında (24-saatlik 'through' FEV₁-doz öncesi-) 150 mikrogram dozu plasebo ile karşılaştırıldığında 130-180 ml artışa (p<0.001) ve günde iki kere 50 mikrogram salmeterol ile karşılaştırıldığında 60 ml artışa yol açmıştır (p<0.001). 300 mikrogram dozu plasebo ile karşılaştırıldığında 170-180 ml artışa (p<0.001) ve günde iki kere 12 mikrogram formoterol ile karşılaştırıldığında 100 ml artışa (p<0.001) yol açmıştır. Her iki doz da günde bir kere uygulanan açık etiketli 18 mikrogram tiotropium ile karşılaştırıldığında 40-50 ml artışa neden olmuştur (150 mikrogram, p = 0.004; 300 mikrogram, p = 0.01). ONBREZ BREEZHALER'in 24 saatlik bronkodilatör etkisi ilk dozdan itibaren bir yıl boyunca korunmuş ve etkililik kaybına (taşifilaksi) dair kanıt rastlanmamıştır.

Semptomatik yararlar:

Her iki doz da dispne ve sağlık durumu açısından (sırasıyla Tranzisyonel Dispne İndeksi [TDI] ve St. George Solunum Anketi [SGRQ] ile yapılan değerlendirmelere göre) semptomların rahatlatılmasında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler sağlamıştır. Yanıt büyüklüğü genellikle aktif karşılaştırma grupları ile gözlenenden daha yüksektir (Tablo 2). Ayrıca, ONBREZ BREEZHALER ile tedavi edilmiş hastalar kurtarma ilacına anlamlı oranda daha az gereksinim duymuş, plasebo ile karşılaştırıldığında bu hastalarda kurtarma ilacına gereksinim duyulmayan günlerin sayısı daha fazla olmuş ve gündüz semptomlarının gözlenmediği günlerin yüzdesinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir.

6 aydan daha uzun süreli tedavilerin birleştirilmiş etkililik analizi, KOAH alevlenmesi oranının plasebodan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğunu göstermiştir. Plaseboya göre yapılan tedavi karşılaştırmasında sırasıyla 150 mikrogram ve 300 mikrogram

için 0.68 (%95 CI [0.47, 0.98]; p-değeri 0.036) ve 0.74'lük (%95 CI [0.56, 0.96]; p-değeri 0.026) oranları bulunmuştur.

Afrika kökenli kişilerde tedavi deneyimi sınırlıdır.

Tablo 2 6 aylık tedavi sonucunda semptomlardaki rahatlama

Tedavi dozu (mikrogram)	Günde bir kere 150 İndakaterol	Günde bir kere 300 İndakaterol	Günde bir kere 18 Tiotropium	Günde iki kere 50 Salmeterol	Günde iki kere 12 Formoterol	Plasebo
MCID'ye ulaşmış hastaların yüzdesi TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
MCID'ye ulaşmış hastaların yüzdesi SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Başlangıca göre gün başına kullanılan kurtarma ilacı sayısında azalma	1.3 ^a 1.5 ^b	1.6 ^b	1.0 ^b	1.2 ^a	n/e	0.3 ^a 0.4 ^b
Kurtarma ilacı kullanılmayan günlerin yüzdesi	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Çalışma tasarımında belirtilen ilaçlar kullanılmıştır: ^a: indakaterol 150 mikrogram, salmeterol ve plasebo; ^b: indakaterol 150 ve 300 mikrogram, Tiotropium ve plasebo; ^c: indakaterol 300 mikrogram, Formoterol ve plasebo
[†]MCID = klinik açıdan önemli minimum fark (TDI'de ≥ 1 puan değişim, SGRQ'de ≥ 4 puan değişim)
n/e = altıncı ayda değerlendirilmedi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İndakaterol, R-konfigürasyona sahip bir kiral moleküldür.

Farmakokinetik veriler, sağlıklı gönüllüler ve KOAH hastaları üzerinde yapılan bir dizi klinik çalışmadan elde edilmiştir.

Emilim:

İndakaterolün doruk serum konsantrasyonuna ulaşması için medyan süre, tek dozdan veya tekrarlanan inhale dozlardan sonra yaklaşık olarak 15 dakika olarak saptanmıştır. Artan dozla birlikte indakaterole sistemik maruziyet, dozla orantılı bir şekilde artmıştır. İn hale dozdan sonra indakaterolün mutlak biyoyararlanımı ortalama %43-45 olmuştur. Sistemik maruziyet, akciğer emilimi ve bağırsak emiliminin bileşimine bağlıdır.

İndakaterol serum konsantrasyonları, günde bir kere uygulanan tekrarlı dozlarla artış göstermiştir. Kararlı duruma 12-15 günde ulaşılmıştır. İndakaterolün ortalama birikim oranı (yani, 1. günle karşılaştırıldığında 14. ya da 15. günde 24 saatlik dozlama aralığı için EAA),

75 ile 600 mikrogram aralığında günde bir kere uygulanan inhale dozlar için 2.9 ila 3.8 arasında bulunmuştur.

Dağılım:

İntravenöz infüzyondan sonra indakaterolün dağılım hacmi (V_z) 2361 ila 2557 L olarak bulunmuştur ve bu değer yaygın bir dağılıma işaret etmektedir. *In vitro* olarak insan serum ve plazma proteinlerine bağlanma sırasıyla %94.1-95.3 ve %95.1-96.2 olarak saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

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'nin yaklaşık olarak üçte birini oluşturur. Hidroksile bir türev, serumdaki en belirgin metabolittir. Hidroksile indakaterol ve indakaterolün fenolik O-glukuronidleri de diğer belirgin metabolitlerdir. Hidroksile türevin diastereomeri, indakaterolün bir N-glukuronidi ve C- ve N- dealkile ürünler, belirlenen diğer metabolitler olmuştur.

In vitro araştırmalar, UGT1A1'in indakaterolü fenolik O-glukuronide metabolize eden tek UGT izoformu olduğunu göstermiştir. 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 'efflux' pompası P-gp için düşük afiniteli bir substrat olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

İdrar örneklerinin de toplandığı klinik çalışmalarda, idrar yoluyla değişmeden atılan indakaterol miktarı, genellikle dozun %2'sinden az olmuştur. İndakaterolün böbrek klerensi ortalama olarak 0.46 ile 1.20 arasındadır. İndakaterolün 23.3 litre/saat'lik serum klerensi ile karşılaştırıldığında, böbrek klerensinin, sistemik olarak mevcut indakaterolün atılmasında önemsiz bir rol oynadığı açık olarak görülmektedir (sistemik klerensin %2-6'sı).

İndakaterolün oral yoldan verildiği bir insan ADME çalışmasında, dışkıyla atılımın, idrarla atılımdan daha belirgin olduğu bulunmuştur. İndakaterol, insanlarda dışkıyla büyük oranda değişmeden ana ilaç şeklinde (dozun %54'ü) ve daha az oranda hidroksile indakaterol metabolitleri şeklinde atılmıştır (dozun %23'ü). Dışkıda dozun \geq 90'ı toplandığı için kütle dengesi tam olmuştur.

Tekrarlı dozlardan sonra indakaterol birikiminden hesaplanan efektif yarı ömür 40 ila 56 saat arasında değişmektedir (yaklaşık olarak 12-15 gün olan kararlı hale kadar geçen süre ile uyumludur).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İndakaterol serum konsantrasyonu, multifazik bir şekilde düşmektedir (ortalama terminal yarı ömrü 45.5 ile 126 saat arasında değişmektedir).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda indakaterolün C_{maks} ya da EAA'sinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir; ayrıca hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllüler ve sağlıklı gönüllüler arasında protein bağlama oranları açısından

da fark yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır (bkz. bölüm 4.2.).

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

ONBREZ BREEZHALER'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Maksimum plazma konsantrasyonu ve genel sistemik maruziyet yaşla birlikte artmaktadır (bkz.Bölüm 4.2.). Ancak yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Yaş, cinsiyet, kilo, ırk:

Yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, yaşın (88 yaşına kadar yetişkinler), cinsiyetin, kilonun (32-168 kg) ya da ırkın indakaterol farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki meydana getirmediği gösterilmiştir. Elde edilen bulgular bu popülasyonda etnik alt gruplar arasında herhangi bir farka işaret etmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde yapılan çalışmalarda, indakaterolün kardiyovasküler sistem üzerindeki beta₂-agonistik özelliklerine bağlanan etkileri taşikardi, aritmiler ve miyokard lezyonlarını kapsamaktadır. Sıçanlarda, burun boşluğu ve larinkste hafif düzeyde tahriş gözlenmiştir. Tüm bu bulgular insanlarda beklenenin yeterince üzerinde olan maruziyetlerde meydana gelmiştir.

Bir sıçan fertilitesi çalışmasında indakaterol genel üreme performansını etkilememiş olsa da, gelişim ve gelişim sonrası dönemde olan sıçanlar üzerinde yapılan ve ONBREZ BREEZHALER ile tedavi edilen insanlardakinden 14 kat daha yüksek maruziyetin kullanıldığı bir çalışmada gebe F₁ dölünün sayısında bir azalma gözlenmiştir. İndakaterol sıçanlarda ya da tavşanlarda embriyotoksik ya da teratojenik değildir.

Genotoksisite çalışmalarında, mutajenik ya da klastojenik potansiyel gözlenmemiştir. İndakaterolün karsinojenisitesi, sıçanlarda 2 yıllık bir sıçan çalışmasında ve 6 aylık transgenik fare çalışmasında değerlendirilmiştir. Sıçanlarda iyi huylu over leyomiyomu ve over düz kasında fokal hiperplazi insidanslarında artışların, diğer beta₂-adrenerjik agonistler için bildirilen benzer bulgularla tutarlı olduğu görülmüştür. Farelerde karsinojenisite kanıtına rastlanmamıştır. Bu çalışmalarda advers etkilerin gözlenmediği düzeylerde sıçanlarda ve farelerde meydana gelen sistemik maruziyetler (EAA), günde bir kere 300 mikrogram dozda ONBREZ BREEZHALER ile tedavi edilmiş olan insanlarda gözlenen değerlerden sırasıyla en az 7 ve 49 kat daha yüksek olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Jelatin
Şellak
Siyah demir oksit
N-bütül alkol

Saf su
Propilen glikol
Susuz alkol
İzopropil alkol
Güçlü amonyak çözeltisi

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Nemden koruyunuz.
ONBREZ BREEZHALER kapsüllerini nemden korumak için blister içinde saklanmalı ve yalnızca kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her biri 10'ar kapsül içeren PA/Alu/PVC - Alu blisterler (şekillendirici folyo: PA/Alu/PVC, kapatıcı folyo: Alüminyum) ve her kutuda bulunan bir adet BREEZHALER inhalasyon cihazı

BREEZHALER bir tekli doz inhalasyon cihazıdır. Inhalasyon cihazının gövdesi ve kapağı, akrilonitril bütadien stiren, basma düğmeleri metil metakrilat akrilonitril bütadien stirenden yapılmıştır. İğneler ve yağlar paslanmaz çelikten imal edilmiştir.

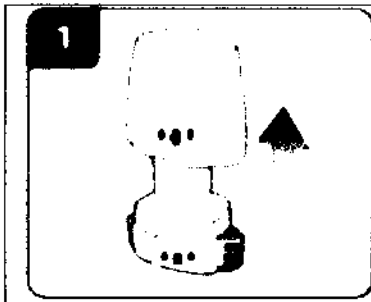
30 kapsüllük ambalaj: Her biri 10'ar kapsül içeren 3 blister ve 1 inhaler (BREEZHALER)

2 kutuluk (60 kapsül) çoklu ambalaj: Her biri 30 kapsül + 1 inhaler (BREEZHALER) içeren iki kutu

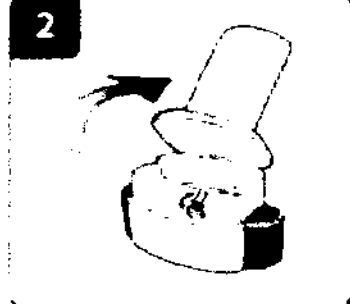
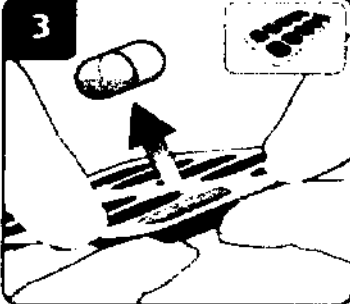
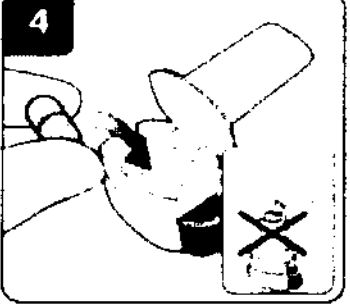

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

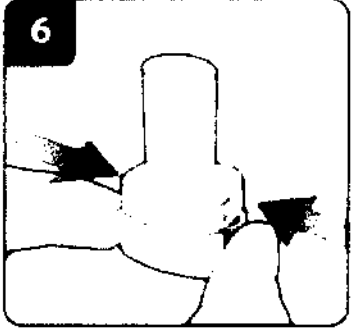
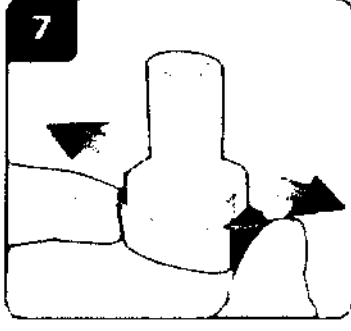
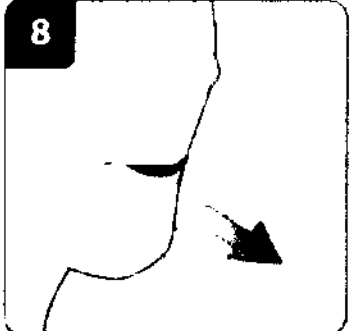
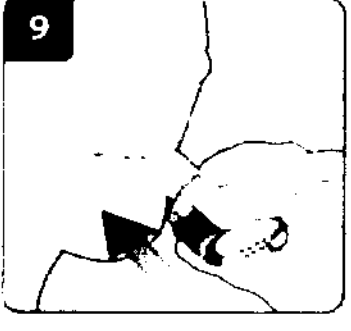
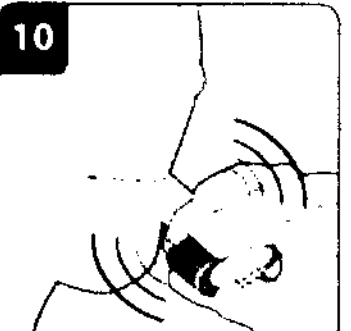
Her bir ONBREZ BREEZHALER kutusu içeriğinde inhalasyon kapsüllerine ek olarak bir inhalasyon cihazı (Breezhaler) yer almaktadır. Kutu içeriği bittiğinde inhalasyon cihazı da atılmalıdır.

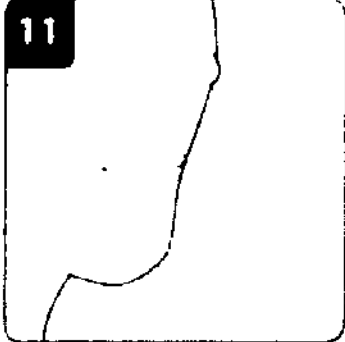
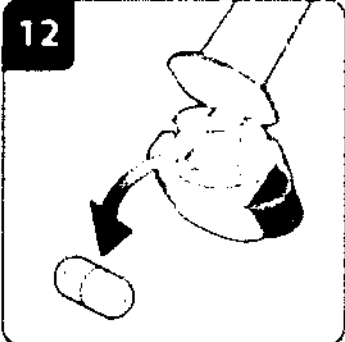
Kullanıma ilişkin talimatlar:

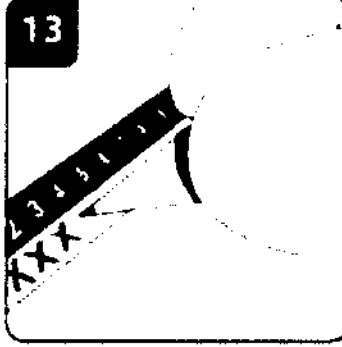


Başlığı çekerek çıkartın.

	<p>İnhalasyon cihazını açın: İnhalasyon cihazının alt kısmını sıkı bir şekilde tutarken, ağızlığı cihaz üzerindeki işaret yönünde eğerek inhalasyon cihazını açın.</p>
	<p>Kapsülü hazırlayın: Kullanmadan hemen önce blisterden bir kapsül çıkarın.(Bu sırada ellerinizin kuru olmasına özen gösterin.)</p>
	<p>Kapsülü yerleştirin: Kapsülü kapsül haznesinin içerisine yerleştirin.</p> <p>Kapsülü hiçbir zaman doğrudan ağızlığa yerleştirmeyin.</p>
	<p>İnhalasyon cihazını kapatın: İnhalasyon cihazını bir "klik" sesi duyacak şekilde kapatın.</p>

 <p>6</p>  <p>7</p>	<p>Kapsülün delinmesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını ağızlık kısmı yukarı bakacak şekilde dik tutun. • Yandaki düğmelere aynı anda sıkıca basın ve bırakın. Bu şekilde kapsül delinmiş olacaktır. • Bu işlemi sadece bir kere yapın. <p>Kapsül delinirken bir "klik" sesi duymuş olmalısınız.</p>
 <p>8</p>	<p>Nefes verin: Ağızlığı ağızınıza yerleştirmeden önce nefesinizi tam olarak verin.</p> <p>Ağızlığın içine üflemeyin.</p>
 <p>9</p>	<p>İlacı inhalasyon yoluyla uygulayın İlacın derin nefes alma yoluyla solunum yollarına çekilmesi için:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını şekilde görüldüğü gibi tutun. Yandaki düğmeler sağa ve sola bakmalıdır. Yandaki düğmelere basmayın. • Ağızlığı ağızınıza yerleştirin ve dudaklarınızı sıkı bir şekilde kapatın. • Hızlı, fakat kesintisiz ve olabildiğince derin bir nefes alın.
 <p>10</p>	<p>Not: İnhalasyon cihazı aracılığıyla nefes alırken, kapsül hazne içinde dönecektir ve bu sırada bir 'vızıldama' sesi duymanız gerekir. İlaç akciğerlerinize doğru giderken şeker tadı hissedeceksiniz.</p> <p>İlave bilgi Nadiren kapsül parçacıkları ara bölmeyi geçip ağızınıza gelebilir ve bunları dilinizde hissedebilirsiniz. Bu parçacıkların yutulması ya da inhale edilmesi zararlı değildir. Eğer kapsül kazara</p>

	<p>bir kereden fazla delinmişse (6. adım) kapsülün parçalanma olasılığı artacaktır.</p> <p>Eğer bir vızıldama sesi duymazsanız: Kapsül, kapsül haznesinde sıkışmış olabilir. Böyle bir durumun meydana gelmesi durumunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını açın ve cihazın alt parçasına hafifçe vurarak kapsülün rahat hareket etmesini sağlayın. Yandaki düğmelere basmayın. • 8. ve 9. adımları tekrarlayarak ilacı inhalasyon yoluyla alın.
<p>11</p> 	<p>Nefesinizi tutun: İlacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını ağızınızdan çıkarırken, en az 5-10 saniye ya da rahatsızlık duymayacağınız kadar nefesinizi tutun. • Daha sonra nefesinizi verin. • Kapsül içinde toz kalıp kalmadığını görmek için inhalasyon cihazını açın. <p>Eğer kapsülde toz kalmışsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını kapatın. • 8., 9., 10. ve 11. adımları tekrarlayın. <p>Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir.</p> <p>İlave bilgi Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürürseniz endişelenmeyin. Kapsül boş olduğu sürece yeterince ilaç almış olacaksınız.</p>
<p>12</p> 	<p>İlaç uygulamasını tamamladıktan sonra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ağızlığı tekrar açın ve kapsül haznesini eğerek boş kapsülü çıkartın. Boş kapsülü atın. • İnhalasyon cihazını kapatın ve kapağı yerine takın. <p>Kapsülleri Onbrez Breezhaler inhalasyon cihazı içinde saklamayın.</p>

<p>13</p> 	<p>Günlük doz takip çizelgesini işaretleyin: Paketin içinde günlük doz takip çizelgesi bulunmaktadır. Eğer bir sonraki dozu ne zaman almanız gerektiğini hatırlama konusunda size yardımcı oluyorsa, o günün kutusuna bir işaret koyun.</p>
---	---

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

131/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-