

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİSBRETA GENUAİR 322 mikrogram inhalasyon tozu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Verilen her doz (ağızlıktan çıkan doz), 322 mcg aklidinyuma eşdeğer 375 mcg aklidinyum bromür içerir. Bu da 343 mcg aklidinyuma eşdeğer 400 mcg aklidinyum bromürün ölçülü dozuna karşılık gelir.

Yardımcı madde:

Verilen her doz yaklaşık 12 mg laktöz (monohidrat olarak) içerir (sığır sütü kaynaklı)

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RİSBRETA GENUAİR, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olan yetişkin hastalarda semptomları hafifletmek için idame bronkodilatör tedavisinde endikedir. (bkz. Bölüm 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Önerilen doz günde iki kez bir 322 mikrogram aklidinyum inhalasyonudur.

Bir dozun unutulması durumunda, bir sonraki doz mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Bununla birlikte, bir sonraki doz zamanı yakınsa unutilan doz atlanmalıdır.

Uygulama şekli:

İnhalasyon yoluyla kullanım içindir.

RİSBRETA GENUAİR inhalatörü, hastaların daha önce kullanmış olduğu inhalatörlerden farklı olarak çalışabileceğinden, hastaya ürünün doğru şekilde nasıl uygulanacağı konusunda bilgi verilmelidir. Hastalara, her bir inhalatörle birlikte ambalajlanmış olan Kullanma Talimatındaki uygulama talimatlarını dikkatlice okumaları için bilgi vermek önemlidir.

Uygulama Talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde KOAH endikasyonu için RİSBRETA GENUAİR'nin ilgili kullanımını bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paradoksal bronkospazm:

RİSBRETA GENUAİR uygulaması paradoksal bronkospazma neden olabilir. Böyle bir durumda, RİSBRETA GENUAİR ile tedavi durdurulmalı ve diğer tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalığın kötüleşmesi:

Aklidinyum bromür idame bronkodilatördür ve akut bronkospazm ataklarının rahatlatılması için, yani bir kurtarma tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Hasta aklidinyum bromür ile tedavi edilirken KOAH yoğunluğunda bir değişiklik olması sonucu hastanın ek kurtarma ilacının gerekli olduğunu düşünmesi durumunda hastanın ve hasta tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler:

RİSBRETA GENUAİR önceki 6 ay içinde miyokard enfarktüsü geçiren, stabil olmayan anginası olan, önceki 3 ay içinde yeni tanı konulan aritmisi olan veya "New York Kalp Derneği"ne göre kalp yetmezliği fonksiyonel sınıfı III ve IV için önceki 12 ay içinde hastaneye yatırılmış olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klinik çalışmalarda kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalardaki deneyim sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1). Bu koşullar antikolinerjik etki mekanizmasından etkilenebilirler. Bundan dolayı bu hastalar RİSBRETA GENUAİR'i dikkatli kullanılmalıdır.

Antikolinerjik etki:

Antikolinerjik tedavi ile gözlemlenen ağız kuruluğu, uzun vadede diş çürükleriyle ilişkili olabilir.

Antikolinerjik aktivitesiyle uyumlu olarak, aklidinyum bromür semptomatik prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu olan veya dar açılı glokomu (ürünün gözle doğrudan teması uzak ihtimal olsa bile) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Aklidinyum bromürün diğer antikolinergik içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması araştırılmamıştır ve önerilmemektedir.

RİSBRETA GENUAİR ile resmi *in vivo* ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamasına rağmen, solunan aklidinyum bromür semptomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve solunan steroidler dahil olmak üzere diğer KOAH tedavileriyle ilaç etkileşimlerinin klinik kanıtları olmadan eşzamanlı olarak kullanılmıştır.

In vitro çalışmalar, terapötik dozda aklidinyum bromürün veya aklidinyum bromür metabolitlerinin, P-glikoprotein (P-gp)'nin substratları olan etkin maddelerle veya sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ve esterazları tarafından metabolize edilen etkin maddelerle etkileşime neden olmasının beklenmediğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda aklidinyum bromürün kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda RİSBRETA GENUAİR kullanımına ilişkin bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Aklidinyum bromürün hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda fetotoksiste sadece, RİSBRETA GENUAİR'e maksimum insan maruziyetinden çok daha yüksek doz seviyelerinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. RİSBRETA GENUAİR, sadece beklenen fayda potansiyel risklerden daha ağır basarsa gebelik sırasında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Aklidinyum bromürün/metabolitlerin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar aklidinyum bromürün/metabolitlerin sütle atıldığını göstermektedir. Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RİSBRETA GENUAİR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RİSBRETA GENUAİR tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlardaki çalışmalar , aklidinyum bromüre maksimum insan maruziyetinden sadece çok

daha yüksek doz seviyelerinde fertilitede hafif düşüşler göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Önerilen dozda uygulanan aklidinyum bromürün insanlarda fertiliteleri etkileme ihtimali olmadığı düşünülmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Aklidinyum bromür, araç ve makine kullanımı üzerinde minör bir etkiye sahip olabilir. RİSBRETA GENUAİR'in uygulanmasının ardından baş ağrısı, baş dönmesi veya bulanık görmenin meydana gelmesi (bkz. Bölüm 4.8) araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

RİSBRETA GENUAİR ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%6,6) ve nazofarenjit (%5,5) olmuştur.

Advers reaksiyonların özeti

Aşağıda listelenen istenmeyen etkilere tayin edilen sıklıklar, 6 aylık bir ve 3 aylık iki randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmaların toplanmış analizinde RİSBRETA GENUAİR 322 mcg (636 hasta) ile gözlemlenen advers reaksiyonların (yani RİSBRETA GENUAİR'a atfedilen olaylar) basit insidans oranlarına dayanmaktadır.

Plasebo kontrollü 36 aya kadar RİSBRETA GENUAİR ile tedavi edilen hafif seviyeden şiddetli seviyeye kadar değişen aralıkta KOAH hastası olan 1791 hastada başka advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Sinüzit, nazofarenjit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Disfoni

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: İshal, mide bulantısı

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, stomatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kızarıklık,kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon

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

Yüksek dozlarda aklidinyum bromür antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Bununla birlikte, sistemik antikolinergik advers reaksiyonları olmayan sağlıklı deneklere 6.000 mcg'a kadar tek inhale doz aklidinyum bromür uygulanmıştır. Ek olarak, sağlıklı deneklerde 800 mcg'a kadar aklidinyum bromürün günde iki kez 7 gün dozlanması ardından klinik olarak anlamlı hiçbir advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Aklidinyum bromürün yanlış tıbbi ürün alımıyla akut intoksikasyonu, düşük oral biyoyararlanımı ve RİSBRETA GENUAİR inhalatörün nefesle etkinleşen dozaj mekanizması nedeniyle olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar, antikolinergikler
ATC kodu: R03BB05

Etki mekanizması:

Aklidinyum bromür, M₃ reseptörlerinde M₂ reseptörlerine göre daha uzun kalma süresine sahip rekabetçi, seçici bir muskarinik reseptör antagonistidir (ayrıca antikolinergik olarak da bilinir). M₃ reseptörleri hava yolu düz kasının kasılmasına aracılık eder. Solunan aklidinyum bromür, solunum yolu düz kasının M₃ reseptörlerini antagonize etmek ve bronkodilasyonu indüklemek için akciğerlerde bölgesel etki eder. Klinik olmayan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, asetilkolin kaynaklı bronkokonstrüksiyonun aklidinyum tarafından hızlı, doza bağımlı ve uzun süreli inhibisyonunu göstermiştir. Aklidinyum bromür plazmada hızlı parçalandığından dolayı sistemik antikolinergik yan etkilerin seviyesi düşüktür.

Farmakodinamik etkiler:

Klinik etkililik çalışmaları RİSBRETA GENUAİR'nin sabah ve akşam uygulamasını takiben 12 saat boyunca akciğer fonksiyonunda (1 saniye içerisinde zorunlu ekspirasyon hacmi ile ölçülen [FEV₁]), ilk dozdan sonraki 30 dakika içinde ortaya çıkan (124-133 mL'lik başlangıçtan artışlar), klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Maksimal bronkodilatasyon, kararlı durumda 227-268 mL başlangıca göre FEV₁'de ortalama pik iyileştirmelerle dozajdan sonraki 1-3 saat içinde elde edilmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Kapsamlı bir QT çalışmasında sağlıklı deneklere 3 gün boyunca günde bir kez aklidinyum

bromür (200 mcg veya 800 mcg) uygulandığında QT aralığında (Fridericia veya Bazett yöntemi kullanılarak veya bireysel olarak düzeltilmiştir) hiçbir etki gözlemlenmemiştir.

Ayrıca, RİSBRETA GENUAİR'nin 336 hastanın (bunların 164'ü günde iki kez 322 mcg RİSBRETA GENUAİR aldı) 3 aylık tedavisinden sonra 24 saatlik Holter izleminde kalp ritminde klinik olarak anlamlı bir etkisi gözlemlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

RİSBRETA GENUAİR Faz III klinik gelişim programı, 6 aylık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada günde iki kez RİSBRETA GENUAİR 322 mcg ile tedavi edilen 269 hasta ve 3 aylık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada günde iki kez RİSBRETA GENUAİR 322 mcg ile tedavi edilen 190 hastayı içermiştir. Etkililik, akciğer fonksiyonu ve nefes darlığı hali, hastalığa özgü sağlık durumu, kurtarma ilacı kullanımı ve alevlenme vakaları gibi semptomatik sonuçlar ölçülerek değerlendirilmiştir. Uzun vadeli güvenlilik çalışmalarında, RİSBRETA GENUAİR 1 yıllık bir tedavi süresi boyunca uygulandığında bronkodilatör etkililik ile ilişkilendirilmiştir.

Bronkodilatasyon

Altı aylık çalışmada, günde iki kez RİSBRETA GENUAİR 322 mcg alan hastalar akciğer fonksiyonlarında (FEV₁ ile ölçülen) klinik olarak anlamlı bir iyileşme yaşadılar. Maksimal bronkodilatör etkiler ilk günden belirgindi ve 6 aylık tedavi süresince sürdürüldü. Altı aylık tedaviden sonra, sabah doz öncesi (çukur) FEV₁'deki ortalama iyileşme plaseboya kıyasla 128 mL idi (%95 CI=85-170; p <0,0001).

Üç aylık çalışmada RİSBRETA GENUAİR ile benzer gözlemler elde edilmiştir.

Hastalığa Özgü Sağlık Durumu ve Semptomatik Faydalar

RİSBRETA GENUAİR, nefes darlığında (Geçiş Dispne İndeksi [TDI] kullanılarak değerlendirildi) ve hastalığa özgü sağlık durumunda (St. George Solunum Anketi [SGRQ] kullanılarak değerlendirildi) klinik olarak anlamlı iyileştirmeler sağladı. Aşağıdaki Tablo, RİSBRETA GENUAİR ile 6 ay tedaviden sonra elde edilen semptom azalmasını göstermektedir.

Değişken	Tedavi		Plaseboya göre iyileşme	p değeri
	RİSBRETA GENUAİR	Plasebo		
TDI				
MCID ^a alan Hastaların Yüzdesi	56,9	45,5	1.68 kat ^c artış olabilir	0,004
Başlangıçtan Ortalama Değişiklik	1,9	0,9	1,0 birim	<0,001
SGRQ				
MCID ^b alan Hastaların Yüzdesi	57,3	41,0	1.87 kat ^c artış olabilir	<0,001
Başlangıçtan Ortalama Değişiklik	-7,4	-2,8	-4,6 birim	<0,0001

^a TDI'da en az 1 birim değişikliğin klinik olarak minimum anlamlı farkı (MCID).

^b SGRQ'da en az - 4 birim değişikliğin MCID'ı

^c Olasılık oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında MCID'ye ulaşma olasılığındaki artış.

RİSBRETA GENUAİR ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla kurtarma ilacı kullanımı azalmıştır (6 ayda gün başına 0,95 püskürtme azalımı[p=0,005]). RİSBRETA GENUAİR ayrıca günlük KOAH semptomlarını (dispne, öksürük ve balgam

üretimi) ve gece ve sabah erken vakitteki semptomları iyileştirmiştir.

6 aylık ve 3 aylık plasebo kontrollü çalışmaların havuzlanmış etkililik analizi, günde iki kez aklidinyum 322 mcg ile plaseboya kıyasla orta ila şiddetli alevlenmelerin (antibiyotikler veya kortikosteroidlerle tedavi gerektiren veya hastaneye yatışlarla sonuçlanan) hızında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (yılda hasta başına hız: sırasıyla 0.31 vs 0.44; p=0.0149).

3 yıla kadar Uzun Süreli Güvenlik ve Etkinlik Denemesi

Aklidinyum bromürün majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) oluşumu üzerindeki etkisi, 40 ila 91 yaş arası, 36 aya kadar tedavi görmüş orta ila çok ağır KOAH'lı 3630 yetişkinde, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların %58,7'i erkek ve %90,7'si beyaz, ortalama postbronkodilatör FEV₁'leri tahmin edilenin %47,9'u ve ortalama CAT (KOAH değerlendirme testi) skoru 20,7'yd. Tüm hastalarda bir kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık öyküsü ve/veya önemli kardiyovasküler risk aktörleri bulunmaktadır. Hastaların %59,8'i taramadan sonraki son 12 ay içinde en az bir KOAH alevlenmesi geçirdi. Kayıtlı hastaların yaklaşık %48'inin önceden belgelenmiş en az 1 kardiyovasküler olay, serebrovasküler hastalık (%13,1), koroner arter hastalığı (%35,4), periferik damar hastalığı veya topallama öyküsü (%13,6) vardı.

Çalışma olaya dayalı bir tasarıma sahipti ve birincil güvenlik analizleri için yeterli MACE olayı gözlemlendiğinde sonlandırıldı. Hastalar bir MACE yaşarlarsa tedaviyi bırakmışlardır ve çalışma sırasında tedavi sonrası takip dönemine girmişlerdir. Hastaların %70,7'si araştırmacı değerlendirmesine göre çalışmayı tamamladı. RİSBRETA GENUAİR' de ve plasebo gruplarında ortalama tedavi süresi sırasıyla 1,1 ve 1 yıldır. RİSBRETA GENUAİR' de ve plasebo gruplarında ortalama çalışma süresi sırasıyla yaklaşık 1,4 ve 1,3 yıldır.

Primer güvenlik sonlanımı aşağıdaki gibi tanımlanmış, MACE'nin ilk ortaya çıkışıydı: kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) veya ölümcül olmayan iskemik inme. En az bir MACE' si olan aklidinyum ve plasebo gruplarındaki hastaların sıklığı sırasıyla %3,85'e karşılık %4,23'tür. RİSBRETA GENUAİR mevcut arkaplan tedavisine ilave edildiğinde KOAH'lı hastalarda MACE riskini plaseboya kıyasla arttırmamıştır. Mevcut arka plan tedavisine eklendiğinde (tehlike oranı (HR) 0,89; %95 GA: 0,64, 1,23). Güven aralığının üst sınırı 1,8 risk marjını dışta bırakmıştır.

Tedavinin ilk yılında her yıl hasta başına orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin oranı tedavi, çalışmada birincil etkililik sonlanım noktası olarak değerlendirildi. RİSBRETA GENUAİR ile tedavi edilen hastalar, plaseboya kıyasla %22'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. (oran oranı [RR] 0,78; %95 GA 0,68 ila 0,89; p<0,001). Ayrıca, RİSBRETA GENUAİR plasebo ile kıyaslanırsa, ilk yıl içerisinde tedavi sırasındaki KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatış oranında %35 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (RR 0,65; %95 GA 0,48 ila 0,89; p=0,006).

RİSBRETA GENUAİR grubu, plasebo grubuna kıyasla tedavi sırasında ilk hafif veya şiddetli alevlenmenin gerçekleşme zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme göstermiştir. Aklidinyum bromür grubundaki hastaların alevlenme riskinde %18 nispi azalmaya sahipti (HR 0,82; %95 GA [0,73, 0,92], p<0,001).

Egzersiz toleransı

3 haftalık çapraz, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada RİSBRETA GENUAİR, egzersiz dayanıklılık süresinde plaseboya karşılaştırıldığında 58 saniyelik istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (%95 GA =9-108; p=0,021; tedavi öncesi değer: 486 saniye). RİSBRETA GENUAİR istirahatte akciğer hiperinflasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmış (fonksiyonel rezidüel kapasite [FRC]=0,197 L [%95 GA =0,321,

0,072; p=0,002]; rezidüel hacmi [RV]=0,238 L [%95 GA =0,396, 0,079; p=0,004]) ve ayrıca çukur inspirasyon kapasitesini iyileştirmiş (0,078 L; %95 GA =0,01, 0,145; p=0,025) ve egzersiz sırasında dispneyi azaltmıştır (Borg skalası) (0,63 Borg birimiyle; %95 GA =1,11, 0,14; p=0,012).

Pediyatrik popülasyon

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Aklidinyum bromür akciğerden hızlı bir şekilde emilerek RİSBRETA GENUAİR inhalasyonu sonrasında sağlıklı derneklerde 5 dakika içinde, KOAH hastalarında ise 15 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Sistemik dolaşıma ulaşan solunan dozun değişmeyen aklidinyum olarak fraksiyonu % 5'ten çok daha düşük bir seviyededir.

KOAH hastalarının 400 mcg aklidinyum bromürün kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen kararlı durum pik plazma konsantrasyonları yaklaşık 224 pg/mL olmuştur. Kararlı durum plazma seviyeleri, günde iki kez dozlamadan sonraki yedi gün içinde elde edilmiştir.

Dağılım:

RİSBRETA GENUAİR inhalatör yoluyla inhale edilen aklidinyum bromürün tüm akciğer birikimi, ölçülen dozun yaklaşık % 30'unun ortalamasıdır. Aklidinyum bromürün in vitro olarak belirlenen plazma protein bağlanması, aklidinyum bromürün plazmada hızlı hidrolizi nedeniyle büyük olasılıkla metabolitlerin protein bağlanmasına karşılık gelmiştir, plazma protein bağlanması karboksilik asit metaboliti için %87 ve alkol metaboliti için %15 olmuştur.

Aklidinyum bromürü bağlayan ana plazma proteini albümindir.

Biyotransformasyon:

Aklidinyum bromür farmakolojik olarak inaktif alkol ve karboksilik asit türevlerine hızlı ve kapsamlı bir şekilde hidrolize edilir. Hidroliz hem kimyasal olarak (enzimatik olmayan) hem de enzimatik olarak esterazlarla meydana gelir, butirilkolinesteraz hidrolizde rol oynayan ana insan esterazıdır. Asit metabolitinin plazma seviyeleri, inhalasyonu takiben alkol metabolitin ve değişmeyen etkin maddenin seviyelerine göre yaklaşık 100 kat daha yüksektir.

Solunan aklidinyum bromürün düşük (<%5) mutlak biyoyararlanımı, aklidinyum bromürün, akciğerde birikmiş veya yutulmuş olsun, geniş sistemik ve pre-sistemik hidrolize uğramasından kaynaklanmaktadır.

CYP450 enzimleri tarafından biyotransformasyon, aklidinyum bromürün toplam metabolik klirensinde küçük bir rol oynamaktadır.

In vitro çalışmalar, terapötik dozda aklidinyum bromürün veya metabolitlerinin sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin herhangi birini inhibe etmediğini veya indüklediğini ve esterazları (karboksilesteraz, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz) inhibe etmediğini göstermiştir. *In vitro* çalışmalar aklidinyum bromürün veya aklidinyum bromürün metabolitlerinin P-glikoproteininin substratları veya inhibitörleri olmadığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Aklidinyum bromürün terminal eliminasyon yarılanma ömrü ve etkili yarılanma ömrü, KOAH hastalarında günde iki kez 400 mcg dozunun inhalasyonunu takiben sırasıyla yaklaşık 14 saat ve 10 saattir.

Sağlıklı deneklere radyoaktif işaretli 400 mcg aklidinyum bromürün intravenöz olarak uygulanmasından sonra, dozun yaklaşık %1'i idrarla değişmemiş aklidinyum bromür olarak atılmıştır. Dozun %65 kadarı idrarda metabolitler olarak ve %33 kadarı dışkıda metabolitler olarak elimine edildi.

Sağlıklı denekler veya KOAH hastaları tarafından 200 mcg ve 400 mcg aklidinyum bromür inhalasyonunu takiben, değişmemiş aklidinyumun idrarla atılımı uygulanan dozun yaklaşık %0,1 oranıyla çok düşüktür; bu da renal klirensin plazmadaki toplam aklidinyum klirensinde minör bir rol oynadığını göstermiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Aklidinyum bromür, terapötik aralıkta kinetik doğrusallık ve zamandan bağımsız farmakokinetik davranış göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Orta ve şiddetli KOAH'lı hastalarda aklidinyum bromürün farmakokinetik özellikleri, 40-59 yaşları arasındaki hastalarda ve ≥ 70 yaşları arasındaki hastalarda benzer görünmektedir. Bu nedenle, yaşlı KOAH hastaları için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Aklidinyum bromür plazmada esas olarak kimyasal ve enzimatik bölünme ile metabolize edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğunun sistemik maruziyetini değiştirmesi çok düşük bir ihtimaldir. Karaciğer yetmezliği olan KOAH hastaları için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu normal denekler ile böbrek yetmezliği olan denekler arasında anlamlı farmakokinetik farklılık gözlenmemiştir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan KOAH hastaları için doz ayarlaması ve ilave izlem gerekmemektedir.

İrk:

Tekrarlanan inhalasyonların ardından, aklidinyum bromürün sistemik maruziyetinin Japon ve beyaz hastalarda benzer olduğu gözlemlenmiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Aklidinyum bromür, akciğerlerde bölgesel etki ettiğinden ve plazmada hızla parçalandığından, farmakokinetik ve farmakodinamik arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite ve kanserojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Klinik olmayan çalışmalarda kardiyovasküler parametrelere (köpeklerde kalp atış hızının artması), üreme toksisitesine (fetotoksik etkiler) ve doğurganlığa (konsepsiyon oranındaki hafif düşüşler, korpora lutea sayısı ve implantasyon öncesi ve sonrası kayıplar) dair etkiler klinik

kullanımla ilgisinin az olduğunu gösteren azami insan maruziyetinden yeterince fazla olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlemlenmiştir.

Klinik olmayan toksisite çalışmalarında gözlemlenen düşük toksisite, plazmadaki aklidinyum bromürün hızlı metabolizması ve ana metabolitlerin farmakolojik etkisinin anlamlı olmamasından dolayı kısmidir. Günde iki kez 400 mcg ile insan sistemik maruziyeti için güvenilirlik marjları, bu çalışmalarda gözlenmeyen advers etki seviyelerine göre 7 ila 73 kat arasında değişmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Kese açıldıktan sonraki 90 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında saklayınız.

Uygulama dönemi başlayana kadar inhalatörü kese içinde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İnhalatör cihazı, polikarbonat, akrilonitril-butadiyen-stiren, polioksimetilen, polyester-bütillen-tereftalat, polipropilen, polistiren ve paslanmaz çelikten yapılmış çok bileşenli bir cihazdır. Dahili bir doz göstergesi ve yeşil bir dozaj butonuna sahip beyaz renkli bir cihazdır. Ağızlık çıkarılabilir yeşil koruyucu bir kapak ile kapatılmıştır. İnhalatör cihazı, mukavva bir kartona yerleştirilmiş plastik bir laminat kese içinde temin edilir.

30 dozlu 1 inhalatör içeren karton.

60 dozlu 1 inhalatör içeren karton.

Her biri 60 dozlu 3 inhalatör içeren karton.

Tüm paket ebatları pazarda bulunmayabilir

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

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

Uygulama Talimatları

İlacı kullanmaya başlamadan önce bu Uygulama Talimatlarını okuyunuz.

RİSBRETA GENUAİR inhalatör cihazınızın parçalarını tanıyınız.

Kontrol penceresi

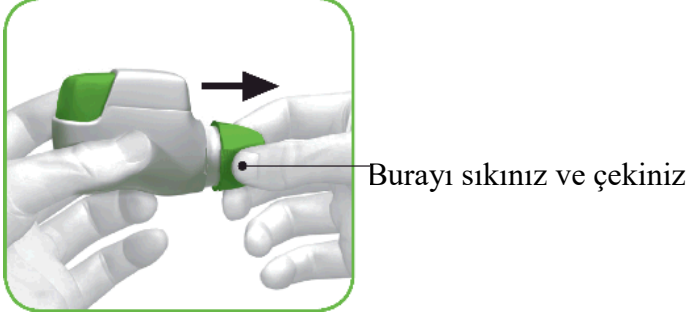
Yeşil = inhalatör kullanıma hazır **Doz göstergesi**



Şekil A

Kullanmadan önce:

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



Şekil B

ADIM 1: Dozunuzu hazırlayınız

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



Şekil C

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



Şekil D

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

Düğmeye sonuna kadar bastığınızda, kontrol penceresi kırmızıdan yeşile döner.

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

1.5 Yeşil düğmeye basmayı bırakınız (Şekil F).

İnhalatörün düzgün çalışabilmesi için düğmeyi serbest bıraktığınızdan emin olunuz.



Şekil E



Şekil F

Durunuz ve Kontrol Ediniz:

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

İlacınız solunmaya hazır.

‘ADIM 2: İlacınızı inhale ediniz’ bölümüne geçiniz.



Şekil G

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



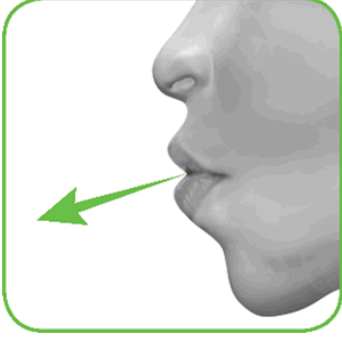
Şekil H

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

ADIM 2: İlacınızı inhale ediniz

Kullanmadan önce 2.1 - 2.7 arası adımları tamamen okuyunuz. **Cihazı yatırmayınız.**

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



Şekil I

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

İnhale ederken yeşil düğmeyi aşağıya doğru basılı tutmayınız.



Şekil J

- 2.3 Ağızınızdan **güçlü, derin bir nefes** alınız. Nefesi mümkün olduğunca uzun süre tutunuz. 'Klik' sesi, doğru şekilde soluduğunuzu göstermektedir. 'Klik' sesini duyduktan sonra, nefesinizi mümkün olduğu kadar uzun süre tutunuz. Bazı hastalar 'klik' sesi duymayabilir. Doğru soluduğunuzdan emin olmak için kontrol penceresini kullanınız.

- 2.4 Ağızınızdan inhalatörü çıkarınız.
- 2.5 Nefesinizi mümkün olduğunca uzun süre tutunuz.
- 2.6 Nefesinizi inhalatörden uzakta ve yavaşça veriniz.

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

Durunuz ve Kontrol Ediniz:

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



Şekil K

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



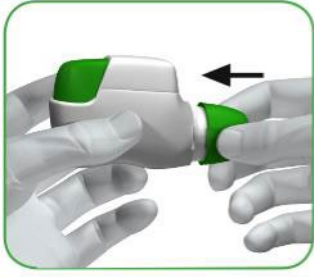
Şekil L

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

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

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

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



Şekil M

Ek bilgiler

Yanlışlıkla bir doz hazırlarsanız ne yapmalısınız?

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

Doz göstergesi nasıl çalışır?

- Doz göstergesi inhalatörde kalan toplam doz sayısını gösterir (Şekil N).
- İlk kullanımda, her inhalatör ambalaj boyutuna bağlı olarak en az 60 doz veya en az 30 doz içerir.

Yeşil düğmeye basarak bir dozu her yüklediğinizde doz göstergesi, bir sonraki sayıya doğru (50, 40, 30, 20, 10 veya 0) azalarak hareket eder.

Ne zaman yeni bir inhalatör almalısınız?

Aşağıdaki durumlarda yeni bir inhalatör almalısınız:

- Eğer inhalatörünüz hasarlı görünüyorsa veya kapağı kaybederseniz veya
- Doz göstergesinde **kırmızı bir bant** görüldüğünde, bu son dozunuza yaklaştığınız anlamına gelir (Şekil N) veya
- Eğer inhalatörünüz boş ise (Şekil O).

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



Şekil N

İnhalatörünüzün boş olduğunu nasıl anlarsınız?

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



Şekil O

İnhalatörünüzü nasıl temizlemelisiniz?

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building (MOB)
Kat: 7-8 34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: 0 212 467 11 11
Fax.: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2022/603

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.10.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ