KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
INBROXA 300 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir sert kapsül;
Etkin madde:
İndakaterol maleat.....390 mcg (300 mcg İndakaterol'e eşdeğer)
Her inhalasyonda ağızlıktan iletilen indakaterol maleat dozu; 0,24 mg (240 mcg) indakaterol'e eşdeğerdir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz Monohidrat (Inhalac 230) (sığır sütü kaynaklı).....18,408 mg
Laktoz Monohidrat (Inhalac 400) (sığır sütü kaynaklı).....6,202 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnhalasyon tozu, sert kapsül
Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf açık mavi sert kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
INBROXA, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan yetişkin hastalardaki hava yolu obstrüksiyonunun idame (sürekli) bronkodilatör tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen doz, INBROXA 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 mikrogram INBROXA'nın inhalasyon cihazı ile inhalasyonunun, özellikle şiddetli KOAH'ı olan hastalarda nefes darlığı açısından ilave klinik yarar sağladığı gösterilmiştir. Maksimum doz günde 300 mikrogramdır.

INBROXA inhalasyon cihazı her gün aynı zamanda kullanılmalıdır.

Eğer hasta dozunu almayı unutursa ertesi gün her zamanki saatinde almalıdır.

Uygulama şekli:
Sadece inhalasyon kullanımı içindir. INBROXA kapsülleri yutulmamalıdır.

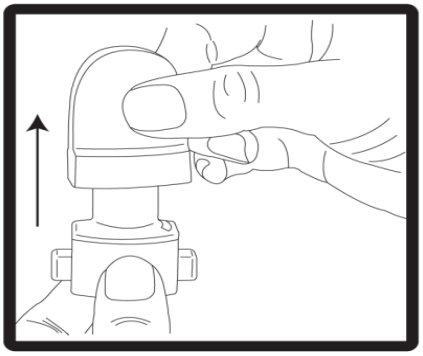
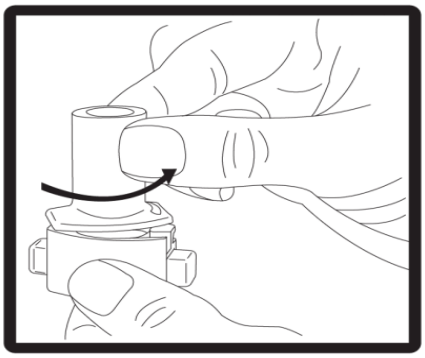
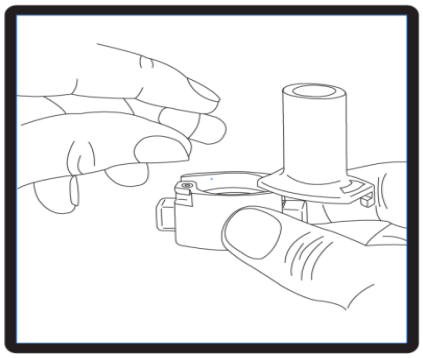
INBROXA kapsüller sadece kullanılmadan hemen önce blisterden çıkartılmalıdır.

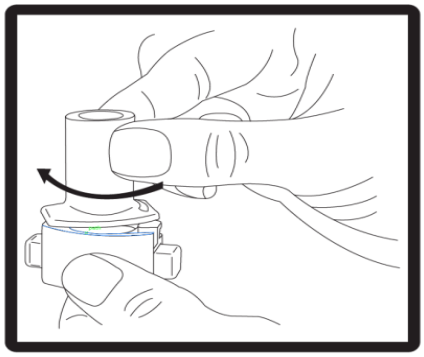
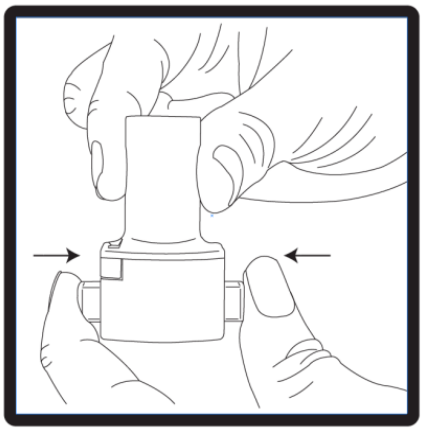
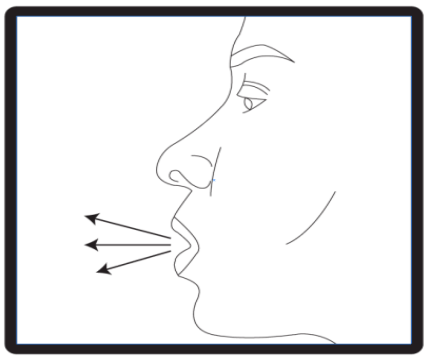
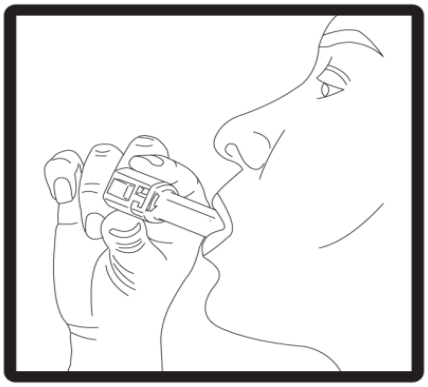
Kapsüller sadece INBROXA inhalasyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır.

Her yeni reçete ile birlikte verilen INBROXA inhaler cihazı kullanılmalıdır.

Hastalara cihazın doğru şekilde nasıl uygulanacağı konusunda talimat verilmelidir. Solunumda iyileşme görmeyen hastalara, ilacı solumak yerine yutup yutmadıkları sorulmalıdır.

Kullanıma ilişkin talimatlar:

	1. Kapak çekerek çıkartılmalıdır.
	2. Cihazın alt kısmı 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 parçası kapalı konuma getirmek için çevrilmelidir.
	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 jelatin kapsül parçalanabilir ve soluma sırasında küçük jelatin parçalarının ağız ve boğaza kaçma olasılığı vardır. Jelatin parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra hazmedilir. Kapsülün kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarılması ve kapsülü patlatmak için kenar çıkıntılarına sadece bir kez basılması jelatin kapsülün parçalanma riskini en aza indirir (bkz. 3. basamak).
	6. Nefes kuvvetlice dışarı verilmelidir.
	7. Ağız parçası 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.

8. Nefes tutulmalıdır:
İnhalasyon cihazı ağızdan çıkartılırken, 5-10 saniye ya da mümkün olduğunca uzun süre nefes tutulmalıdır. Daha sonra nefes verilmelidir.

Kapsül içinde toz kalıp kalmadığını kontrol etmek için inhalasyon cihazı açılmalıdır. Eğer kapsülde toz kalmışsa inhalasyon cihazı kapatılmalı ve 7. ve 8. adımlar tekrarlanmalıdır. Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir. Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürme olursa endişelenmeyin. Kapsül boş olduğu sürece ilaç tam dozunda alınmış olacaktır.
9. Kullanıldıktan sonra boş kapsül atılmalı ve ağız parçası kapatılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda indakaterol kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonlarda (18 yaşın altında) INBROXA ile ilgili bir kullanım yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Maksimum plazma konsantrasyonu ve genel sistemik maruziyet yaşla birlikte artmaktadır; ancak yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Astım:
INBROXA, uzun etkili bir beta$_2$-adrenerjik agonisttir ve sadece KOAH için endikedir ve astımda uzun vadeli sonuç verilerinin olmaması nedeniyle astımda kullanılmamalıdır.

Uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistler, astım tedavisinde kullanıldığında, astım ile bağlantılı ölümler de dahil olmak üzere astım ile ilişkili ciddi advers olaylar riskini artırabilir.

Aşırı duyarlılık:
INBROXA 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, INBROXA kullanımı hemen bırakılmalı ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

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

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

Sistemik etkiler:
Önerilen dozlarda INBROXA uygulamasından sonra kardiyovasküler sistem üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki genellikle gözlenmemesine rağmen diğer beta$_2$-adrenerjik agonistlerde olduğu gibi INBROXA da kardiyovasküler bozukluğu (koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler ve hipertansiyon), konvülsif bozukluğu veya tirotoksikozisi olan hastalarda ve beta$_2$-adrenerjik agonistlere beklenmedik şekilde yanıt veren hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer inhale beta$_2$-adrenerjik ilaçlarla olduğu gibi INBROXA, tavsiye edilenden daha yüksek dozda ve sıklıkta kullanılmamalıdır.

INBROXA, diğer uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistlerle ya da uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistleri içeren bir tedavi ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kardiyovasküler etkiler:
INBROXA, diğer beta$_2$-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 T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama ve ST segment depresyonu gibi elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri oluşturduğu bildirilmiştir ancak bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Bu yüzden INBROXA gibi uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistler, QT aralığında uzama görülen ya da şüphelenilen veya QT aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Önerilen terapötik dozlarda INBROXA'nın kullanıldığı klinik çalışmalarda QT_c-aralığının uzaması üzerine klinik açıdan anlamlı etkiler gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5. 1).

Hipokalemi:
Beta$_2$-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:
Beta$_2$-adrenerjik agonistlerin yüksek dozlarda inhalasyonu, plazma glukozunda artışlara yol açabilir. INBROXA tedavisinin başlatılmasını takiben plazma glukozu diyabetik hastalarda daha yakından takip edilmelidir.

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

INBROXA laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Sempatomimetik tıbbi ürünler:
Diğer sempatomimetik tıbbi ürünlerin eş zamanlı uygulanması (tek başına veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) INBROXA'nın advers etkilerini güçlendirebilir.

INBROXA, diğer uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistler ya da uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistler içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Hipokalemik tedavi:
Metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretikler ile eş zamanlı tedavi, beta$_2$-adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkisini güçlendirebilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Beta-adrenerjik blokerler:
Beta-adrenerjik blokerler ve beta$_2$-adrenerjik agonistler, eşzamanlı olarak uygulandığında birbirlerinin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Bu nedenle, kullanılmaları zorunlu olmadığı sürece indakaterol, beta-adrenerjik blokerlerle (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-glikoproteinin inhibisyonu, sistemik indakaterol maruziyetini iki kata kadar arttırmaktadır. INBROXA'nın 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. *İn 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 beta$_2$-adrenerjik agonistler gibi INBROXA da, uterus düz kası üzerinde gevşetici etkiye bağlı olarak doğum eylemini inhibe edebilir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda indakaterol kullanımına dair veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde üreme toksisitesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Diğer beta$_2$-adrenerjik agonistler gibi, indakaterol uterus düz kası üzerinde gevşetici bir etki sağlayarak çalışmasını engelleyebilir. INBROXA, gebelik sırasında sadece beklenen fayda potansiyel risklerinden daha fazla ise kullanılmalıdır.

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.

INBROXA, kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İndakaterol/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik/toksikolojik veriler indakaterol/metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Anne sütü ile beslenen çocuk için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuk için ve tedavinin anne için yararları göz önüne alınarak emzirmenin ya da INBROXA tedavisinin bırakılması kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlarda gebelik oranlarında azalma 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
INBROXA'nın araç ve makine kullanımı üzerine hiçbir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Önerilen dozlarda gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar; nazofarenjit (% 14,3), üst solunum yolu enfeksiyonu (% 14,2), öksürük (% 8,2), 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 indakaterolün advers ilaç reaksiyonu profili, $beta_2$-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, indakaterol ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur.

Advers reaksiyonlar

İndakaterol Faz III klinik geliştirme programı orta ila şiddetli KOAH klinik tanısı olan hastaları içermektedir. 4.764 hasta, önerilen maksimum dozun iki katına kadar olan dozlarda bir yıl boyunca indakaterole maruz kalmıştır. Bu hastaların 2.611'i günde bir kez 150 mikrogram, 1.157'si günde bir kez 300 mikrogram ile tedavi edilmiştir. Hastaların yaklaşık olarak % 41'i ağır KOAH hastasıdır. Hastaların 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:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık[1]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:	*Diabetes mellitus* ve hiperglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan:	Parestezi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan:	İskemik kalp hastalığı, atriyal fıbrilasyon, palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:	Öksürük, gırtlak irritasyonunu içeren orofaringeal ağrı, rinore
Yaygın olmayan:	Paradoksal bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:	Kaşıntı/döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın:	Kas spazmı
Yaygın olmayan:	Miyalji, kas-iskelet ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın:	Göğüs ağrısı, periferal ödem

[1] Onay sonrası pazarlama döneminde indakaterol 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.

Günde bir kez 600 mikrogramda, indakaterolün güvenlik profili genel olarak önerilen dozlara benzerdir. Ek bir advers reaksiyon tremordur (yaygın).

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. İnhalasyondan 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). İnhalasyon 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: 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, $beta_2$-adrenerjik uyarıcılar için tipik olan abartılı etkilere yani taşikardi, tremor, palpitasyon, baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi ve hiperglisemiye yol açma olasılığı yüksektir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıkları için ilaçlar, selektif $beta_2$-adrenoreseptör agonistleri
ATC kodu: R03AC18

<u>Etki Mekanizması:</u>

$Beta_2$-adrenoseptör agonistlerinin farmakolojik etkileri, en azından kısmen, adenosin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenosin monofosfata (siklik monofosfat) dönüşümünü katalize eden enzim olan intraselüler adenil siklazın uyarılmasına dayandırılabilir. Yüksek siklik AMP düzeyleri, bronşiyal düz kasta gevşemeye neden olur. *İn vitro* çalışmalar, uzun etkili bir $beta_2$-adrenerjik agonist olan indakaterolün $beta_2$ reseptörlerdeki agonist aktivitesinin, $beta_1$-reseptörlerindekinden 24 kattan daha fazla ve $beta_3$-reseptörlerdekinden 20 kattan daha fazla olduğunu göstermiştir.

İnhale edildiğinde indakaterol akciğerlerde lokal olarak bronkodilatör etki gösterir. İndakaterol, insan $beta_2$-adrenerjik reseptör düzeyinde nanomolar potensi olan bir kısmi agonisttir. İzole insan bronşunda indakaterolün etkisi hızlı başlar ve etki süresi uzundur.

Her ne kadar $beta_2$-reseptörleri bronşiyal düz kasta baskın adrenerjik reseptörler olsa da ve $beta_1$-reseptörleri insan kalbindeki baskın reseptörler olsa da, insan kalbindeki toplam adrenerjik reseptörlerin %10-50'sini $beta_2$-adrenerjik reseptörler oluşturur. Kalpteki $beta_2$-adrenerjik reseptörlerin kesin fonksiyonu bilinmemektedir; fakat bunların varlığı yüksek düzeyde seçici $beta_2$-adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olma olasılığını artırmaktadır.

Farmakodinamik Etkiler:
Bir dizi klinik farmakodinamik ve etkililik çalışmasında, günde bir kere 150 ve 300 mikrogram dozlarda uygulanan indakaterol, akciğer fonksiyonunda (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV_1) 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 FEV_1'de 110-160 ml artış meydana gelir. Bu, hızlı etkili $beta_2$-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 FEV_1'deki azami düzelmelerin ortalaması 250-330 ml'dir.

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

İndakaterolün 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 uygulandığı çift-kör, plasebo ve aktif (moksifloksasin) kontrollü bir çalışmada, sırasıyla 150, 300 ve 600 mikrogram çoklu dozlarını takiben QT_cF aralığındaki maksimum ortalama (% 90 güven aralıkları) uzamaları sırası ile 2,66 (0,55, 4,77), 2,98 (1,02, 4,93) ve 3,34 (0,86, 5,82)'dir. 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 çalışmasında gösterildiği üzere, başlangıçta ve 26 haftalık tedavi döneminde 3 kereye kadar yapılan 24 saatlik monitorizasyona göre önerilen dozlarda indakaterol maleat 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 güvenlilik 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:
İndakaterol 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 FEV_1 dip değer) 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). İndakaterolün 24 saatlik bronkodilatör etkisi ilk dozdan itibaren bir yıl boyunca korunmuş ve etkililik kaybına (taşifilaksi) dair bir kanıta 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 1). Ayrıca, indakaterol ile tedavi edilmiş hastalar kurtarıcı ilaca anlamlı oranda daha az gereksinim duymuş, plasebo ile karşılaştırıldığında bu hastalarda kurtarıcı ilaca 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 GA [0,47, 0,98]; p-değeri 0,036) ve 0,74'1ük (% 95 GA [0,56, 0,96]; p-değeri 0,026) oranları bulunmuştur.

Afrika kökenli kişilerde tedavi deneyimi sınırlıdır.

Tablo 1. 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	1,3[a] 1,5[b]	1,6[b]	1[b]	1,2[a]	n/e	0,3[a] 0,4[b]

kurtarıcı ilaç sayısındaki azalma						
Kurtarıcı ilacın kullanılmadığı günlerin yüzdesi	60[a] 57[b]	58[b]	46[b]	55[a]	n/e	42[a] 42[a]

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 değerlendirilmemiştir.

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 çalışmalardan elde edilmiştir.

Emilim:

İndakaterolün doruk serum konsantrasyonuna ulaşması için ortalama 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 (150 mcg'den 600 mcg'ye). İnhale dozdan sonra indakaterolün mutlak biyoyararlanımı ortalama % 43-45 olmuştur. Sistemik maruziyet, akciğer emilimi ve bağırsak emiliminin bileşimine bağlıdır; sistemik maruziyetin yaklaşık %75'i pulmoner absorpsiyondan ve yaklaşık %25'i gastrointestinal absorpsiyondan kaynaklanmaktadır.

İndakaterol serum konsantrasyonları, günde bir kere uygulanan tekrarlı dozlarla artış göstermiştir. Kararlı duruma 12-14 günde ulaşılmıştır. İndakaterolün ortalama birikim oranı (yani; 1. günle karşılaştırıldığında 14. günde 24 saatlik dazlama aralığı için EAA), 150 ile 600 mikrogram aralığında günde bir kere uygulanan inhale dozlar için 2,9 ila 3,5 arasında bulunmuştur.

Dağılım:

İntravenöz infüzyondan sonra indakaterolün dağılım hacmi 2557 L'dir ve bu değer yaygın bir dağılıma işaret etmektedir. *İn 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'nın yaklaşık olarak üçte birini oluşturur. Bir hidroksillenmiş türev, serumdaki en belirgin metabolittir. Hidroksillenmiş indakaterol ve indakaterolün fenolik O-glukuronidleri de diğer belirgin metabolitlerdir. Hidroksillenmiş türevin diastereomeri, indakaterolün bir N-glukuronidi ve C- ve N-dealkile ürünler, belirlenen diğer metabolitler olmuştur.

İn vitro araştırmalar, UGT1A1'nin 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 baskın izoenzim olduğu sonucuna varılmıştır. *İn 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 azdır. İndakaterolün böbrek klirensi ortalama olarak 0,46 ile 1,2 L/sa arasındadır. İndakaterolün 23,3 L/sa'lik serum klirensi ile karşılaştırıldığında, böbrek klirensinin, sistemik olarak mevcut indakaterolün atılmasında önemsiz bir rol oynadığı açık olarak görülmektedir (sistemik klirensin % 2-5'i).

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 hidroksillenmiş indakaterol metabolitleri şeklinde atılmıştır (dozun % 23'ü). Dışkıda dozun ≥ % 90'ı toplandığı için kütle dengesi tam olmuştur.

İndakaterol serum konsantrasyonları 45,5 ila 126 saat arasında değişen ortalama bir terminal yarı ömrü ile çok fazlı bir şekilde azalmıştır. Tekrarlı dozlardan sonra indakaterol birikiminden hesaplanan efektif yarı ömür, yaklaşık olarak 12-14 günlük gözlemlenen kararlı kalma süresi ile uyumlu olarak, 40 ila 52 saat arasında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği:
Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda indakaterolün C_{maks} ya da EAA'sında 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.

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

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonlarda (18 yaşın altında) INBROXA ile ilgili bir kullanım yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Maksimum plazma konsantrasyonu ve genel sistemik maruziyet yaşla birlikte artmaktadır ancak yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Yaş, cinsiyet, kilo, ırk:
Yapılan bir popülasyon farmakokinetik 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. Bu popülasyondaki etnik alt gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
İndakaterolün $beta_2$- agonistik özelliklerine dayandırılan kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler, köpeklerdeki taşikardi, aritmiler ve miyokard lezyonlarını kapsamaktadır. Sıçanlarda, burun boşluğu ve larinkste hafif düzeyde tahriş gözlenmiştir. Tüm bu bulgular insanlarda beklenenin 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 indakaterol maleat ile tedavi edilen insanlardakinden 14 kat daha yüksek maruziyetteki bir çalışmada gebe F_1 dölünün sayısında bir azalma gözlenmiştir. İndakaterol sıçanlarda ya da tavşanlarda embriyotoksik ya da teratojenik değildir.

Genotoksisite çalışmalarında, mutajenik ya da klastojenik potansiyel gözlenmemiştir. İndakaterolün karsinojenitesi, 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 $beta_2$-adrenerjik agonistler için bildirilen benzer bulgularla tutarlı olduğu görülmüştür. Farelerde karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır. Bu çalışmalarda advers etkilerin gözlenmediği düzeylerde sıçanlarda ve farelerde meydana gelen sistemik maruziyetler (EAA), günde bir kere 300 mikrogram dozda indakaterol maleat 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 (Inhalac 230) (sığır sütü kaynaklı)
Laktoz monohidrat (Inhalac 400) (sığır sütü kaynaklı)

Jelatin kapsül bileşimi
Jelatin (sığır jelatini)
Brilliant blue FCF-FD&C Blue 1
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
INBROXA 300 mcg İnhalasyon Tozu, Sert Kapsül adlı ürünümüz OPA-Alu-PVC folyo 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 sert kapsül ile plastik seperatör içersinde 1 adet cihaz (Monodoz kuru toz inhaler) ve kullanma talimatı şeklindedir. İkinci takdim şekli ise 3 kutuluk çoklu ambalaj olup ilk takdim şekli ile aynı özellikleri içeren 3 adet kutunun 1 ambalajda beraber sunulması 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 Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2020/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ:
İlk ruhsat tarihi: 02.03.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ