

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİNDAİR 85 mcg/43 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 110 mikrogram indakaterole eş değer 143 mikrogram indakaterol maleat ve 50 mikrogram glikopironyuma eş değer 63 mikrogram glikopironyum bromür içerir.

Alınan her doz (inhalerin ağızlığından çıkan doz), 85 mikrogram indakaterole eş değer 110 mikrogram indakaterol maleat ve 43 mikrogram glikopironyuma eş değer 54 mikrogram glikopironyum bromür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı).....24,794 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon için toz içeren kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf gövde, şeffaf kapaklı kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, bir kapsül içeriğinin günde bir kez, GLİNDAİR inhaler kullanılarak solunmasıdır.

GLİNDAİR'ın her gün aynı saatte uygulanması önerilir. Bir doz kaçırılırsa, aynı gün mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Hastalar günde birden fazla doz almamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece inhalasyon yoluyla kullanım içindir. Kapsüller yutulmamalıdır.

Kapsüller sadece GLİNDAİR inhaleri kullanılarak uygulanmalıdır. Her yeni reçete ile birlikte verilen inhaler kullanılmalıdır.

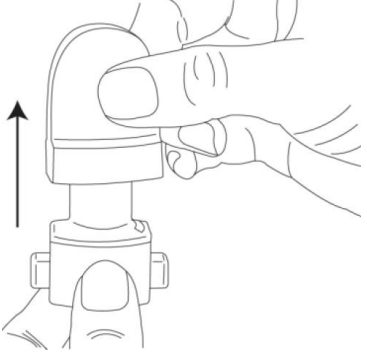
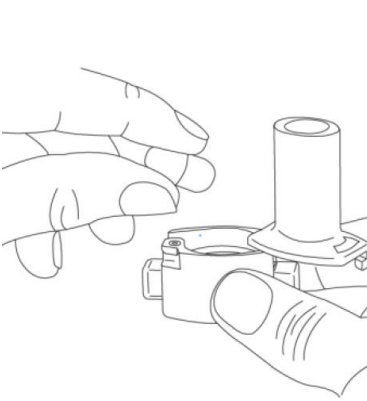
Hastalar beşerî tıbbi ürünün doğru şekilde nasıl uygulanacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

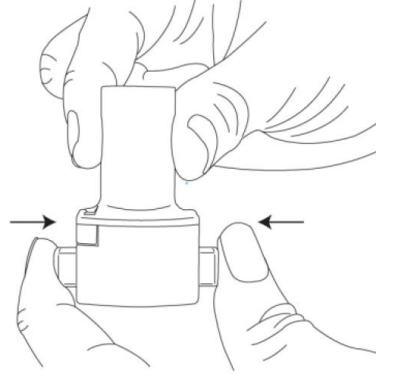
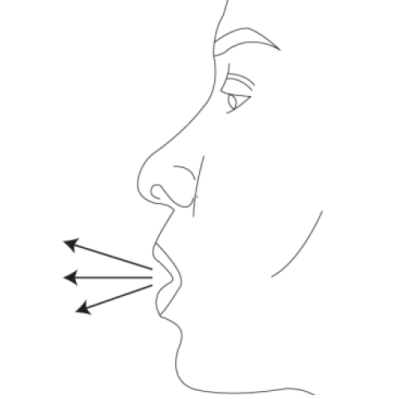
Solunumda iyileşme yaşamamış olan hastalara, beşerî tıbbi ürünü solumak yerine yutup yutmadıkları sorulmalıdır.

Uygulama esnasında aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır:

- Kapsülleri yutmayınız. Kapsüller yalnızca kutunun içerisinde yer alan inhalasyon cihazı ile birlikte kullanılmalıdır. Bu cihaz, özel olarak GLİNDAİR kapsülleri ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.
- Kapsüllerin içerisindeki toz yalnızca teneffüs edilerek (nefes yoluyla) kullanılacaktır.
- Kapsülleri kullanmadan hemen önce paketinden çıkarınız. Kapsüllerin ıslanmaması için parmaklarınızın kuru olduğundan emin olunuz.
- İlacınızı kullandıktan sonra ağzınızı su ile iyice çalkalayınız ve çalkaladıktan sonra ağzınızdaki suyu tükürünüz. Bunu yapmak, ağzınızda mantar enfeksiyonu (pamukçuk) gelişmesi riskini azaltır.
- Kapsülleri inhalasyon cihazı dışında başka bir cihaz ile kullanmayınız.
- GLİNDAİR'ı her gün aynı saatlerde kullanmanız ilacınızı ne zaman kullanacağınızı hatırlamanıza yardımcı olacaktır.

- GLİNDAİR'ı doktorunuzun talimatına göre, düzenli olarak kullanmanız önemlidir. Astım belirtileriniz olmasa bile GLİNDAİR'ı kullanmaya devam etmelisiniz çünkü bu astım nöbetlerinin oluşmamasına yardımcı olur.
- Eğer ne kadar süre GLİNDAİR kullanacağınız hakkında sorularınız varsa, doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.

	1. Kapağı çekip çıkarınız.
	2. Kapsül bölmesini açınız. İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.
	3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülü blisterden çıkartırken kapsüle bastırmayınız. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir. ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz.

	4. Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar çevirerek kapalı duruma getiriniz.
	5. Tozu kapsülden serbest hale geçirmek için: Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz. Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) aynı anda ve sadece bir kez sıkıca basarak kapsülü deliniz.
	6. Nefesinizi olabildiğince dışarı veriniz. Asla ağızlığın içine üflemeyiniz.
	7. İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için: Ağızlığı ağızınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz. Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız. Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. Not: Nefes alma sırasında, kapsül, kapsül haznesinde titreşir ve bir ses (vızıltı) oluşur. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün,

	kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Bu durumda cihazı açınız ve kapsülü bölmesinde oynatarak gevşetiniz. Daha sonra 7. basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar tekrar BASMAYINIZ.
8. Cihazınızın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağzınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6, 7 ve 8 numaralı işlemleri tekrarlayınız.	
9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (bkz. 2. adım). Boş kapsülü çıkarınız. Doktorunuzun önerisi doğrultusunda aynı işlemleri diğer kapsüller için de tekrarlayınız.	
10.İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da fırça kullanınız. Not: İnhalasyon cihazını temizlemek için SU KULLANMAYINIZ. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.	

İlacınızı kullandıktan sonra ağzınızı su ile iyice çalkalayınız ve çalkaladıktan sonra ağzınızdaki suyu tükürünüz. Bunu yapmak, ağzınızda mantar enfeksiyonu (pamukçuk) gelişmesi riskini azaltır.

Uygulamaya ilişkin sorular ve cevapları

1. Kapsüllerin küçük parçacıklara ayrılmasını nasıl önlerim?

Cihazın yanındaki kulakçıklara (düğmelere) bastığınızda (5.basamak), kapsüller kırılabilir ve nefes alırken ağzınıza ya da boğazınıza küçük parçalar kaçabilir. Bunu aşağıdakileri uygulayarak önleyebilirsiniz:

- Kulakçıklara (düğmelere) yalnızca bir kere basarak.
- Kapsülleri kullanmadan önce orijinal ambalajında tutarak.
- Kapsülleri 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayarak.
- Kapsülleri nemden koruyarak.

2. İlacı aldıktan sonra öksürmek sorun yaratır mı?

Öksürmek bazen gerçekleşebilir. Ancak kapsül boşaldıysa (yani tamamen solunduysa) öksürmüş olmak sorun olmayacaktır.

3. Kapsül parçacıkları zararlı mıdır?

Hayır. Zararlı değildir. Kapsül birden fazla delinirse kapsülün küçük parçalara ayrılma olasılığı artacaktır.

4. Kapsül bölmesinde sıkışan kapsülü nasıl çıkartacağım?

İnhalasyon cihazını açın, baş aşağı çevirin ve yavaşça dibine vurun.

5. Eğer kulakçıklar (düğmeler) sıkışırsa ne yapmalıyım?

Kulakçıkları (düğmeleri) yavaşça kanatçıkların yardımıyla ilk konumuna geri çekin.

6. Dozu gerçekten alıp almadığımı nasıl bileceğim?

- İnhalasyon cihazınızın içerisinden nefes aldığınızda bir vızıldama sesi duyacaksınız.
- Ağzınızda laktozdan kaynaklanan 'şeker tadı' hissedeceksiniz. Boğazınızın arka kısmında toz hissedebilirsiniz. Bu normaldir.
- Doz alındığında kapsül boşalmış olacaktır.

7. İnhalasyon cihazının içerisindeki tozu nasıl temizlerim?

Kuru bir kâğıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız.

İnhalasyon cihazını asla yıkamamanız gerektiğini unutmamalısınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

GLİNDALİR, hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, yalnızca beklenen fayda, potansiyel riskten daha önemli ise kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

GLİNDAİR, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda GLİNDAİR kullanımına ilişkin veri yoktur, bu nedenle bu hastalarda temkinli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

GLİNDAİR'ın pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) KOAH endikasyonu ile ilgili bir kullanımı yoktur. GLİNDAİR'ın çocuklarda güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

İndakaterol maleat, glikopironyum bromür ve/veya ürün içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde GLİNDAİR kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLİNDAİR, diğer uzun etkili beta-adrenerjik agonistler veya uzun etkili muskarinik antagonistler olan GLİNDAİR bileşenlerinin ait olduğu farmakoterapötik grupları içeren beşerî tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Astım

GLİNDAİR, bu endikasyonda veri olmaması nedeniyle, astım tedavisinde kullanılmamalıdır. Uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler, astım tedavisi için kullanıldığında astımla ilişkili ölümler de dahil olmak üzere, astıma bağlı ciddi advers olay riskini artırabilir.

Akut kullanım için değildir

GLİNDAİR, akut bronkospazm ataklarının tedavisi için endike değildir.

Aşırı duyarlılık

GLİNDAİR'in aktif maddeleri olan indakaterol veya glikopironyum uygulamasından sonra aniden ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonları düşündüren belirtiler, özellikle anjiyoödem (nefes alma veya yutmada güçlük, dil, dudak ve yüzün şişmesi) ürtiker veya deri döküntüsü ortaya çıkarsa, tedavi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Paradoksal bronkospazm

GLİNDAİR uygulaması yaşamı tehdit edebilecek paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir. Böyle bir durum oluşursa, tedavi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Glikopironyum ile ilgili antikolinergik etkiler

Dar açılı glokom

Dar açılı glokomu olan hastalara dair veri yoktur, bu nedenle bu hastalarda GLİNDAİR dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar akut dar açılı glokom belirtileri ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bu belirti veya semptomlardan herhangi biri gelişirse GLİNDAİR kullanmayı bırakmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Üriner retansiyon

Üriner retansiyonu olan hastalara dair veri yoktur, bu nedenle bu hastalarda GLİNDAİR dikkatli kullanılmalıdır.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar

Glikopironyuma toplam sistem maruziyetinde (EAA_{son}), hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,4 kata kadar ve şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda 2,2 kata kadar ortalama bir artış görülmüştür. Diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olanlar da dahil olmak üzere, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1,73m^2 'nin altında), indakaterol/glikopironyum, sadece beklenen fayda potansiyel riskten daha önemli ise

kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalar potansiyel advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Kardiyovasküler etkiler

GLİNDAİR, kardiyovasküler bozuklukları (koroner arter hastalık, akut miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmiler, hipertansiyon) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Beta₂-adrenerjik agonistler, bazı hastalarda nabız, kan basıncı ve/veya semptomlardaki artışlarla ölçülen, klinik olarak anlamlı bir kardiyovasküler etki üretebilir. Bu beşerî tıbbi ürünle bu tür etkilerin ortaya çıkması durumunda, tedavinin kesilmesi gerekebilir. Ek olarak, beta-adrenerjik agonistlerin, her ne kadar bu gözlemlerin klinik önemi bilinmese de, T dalgasının düzleşmesi, QT aralığının uzaması ve ST segment depresyonu gibi elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler ürettikleri bildirilmiştir. Bu nedenle, QT aralığında bilinen veya şüphelenilen uzaması olan hastalarda veya QT aralığını etkileyen beşerî tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler, dikkatle kullanılmalıdır.

Stabil olmayan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği, miyokard enfarktüsü öyküsü, aritmi (kronik stabil atriyal fibrilasyon hariç), uzun QT sendromu öyküsü olan veya QTc (Fridericia yöntemi) uzamış (> 450 ms) hastalar klinik çalışmalarda çalışma dışı bırakılmıştır, dolayısıyla bu hasta gruplarında deneyim yoktur. Bu hasta gruplarında GLİNDAİR dikkatli kullanılmalıdır.

Hipokalemi

Beta₂-adrenerjik agonistler, bazı hastalarda olumsuz kardiyovasküler etkilere sebep olma potansiyeline sahip, belirgin hipokalemiye sebep olabilir. Serum potasyumundaki azalma genellikle geçicidir, takviye gerektirmez. Şiddetli KOAH hastalarında hipokalemi hipoksi ve eşlik eden tedavi ile şiddetlenebilir, bu da kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Glikopironyum/indakaterol inhalerin önerilen terapötik dozda yapılan klinik çalışmalarında, hipokaleminin klinik olarak anlamlı etkileri gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Hiperglisemi

Yüksek dozda beta₂-adrenerjik agonistlerin solunması, plazma glikozunda artışlara neden olabilir. Diyabetik hastalarda GLİNDAİR ile tedaviye başlandıktan sonra plazma glikozu daha yakından izlenmelidir.

Uzun süreli klinik çalışmalar sırasında, önerilen dozda glikopironyum/indakaterol kullanan daha fazla hasta, plaseboya (%2,7) kıyasla, kan şekerinde klinik olarak kayda değer değişiklikler (%4,9) yaşamıştır. GLİNDAİR, diyabetes mellitus'un iyi kontrol edilmediği hastalarda araştırılmamıştır, bu nedenle bu tür hastalarda dikkatli ve uygun izleme önerilmektedir.

Genel rahatsızlıklar

GLİNDAİR, konvülsif rahatsızlıkları veya tirotoksikozu olan hastalarda ve beta₂-adrenerjik agonistlere alışılmadık derecede duyarlı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Her ikisi de etkin madde olan ve kararlı durum şartları altında oral yolla uygulanan inhale indakaterol ve glikopironyumun birlikte uygulanması, her iki etkin maddenin de farmakokinetiğini etkilememiştir.

GLİNDAİR ile spesifik bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Etkileşim potansiyeli hakkında bilgi, iki etkin maddenin her birinin potansiyeline dayanmaktadır.

Aşağıdakilerle birlikte kullanımı önerilmemektedir

Beta-adrenerjik blokörler

Beta-adrenerjik blokörler, beta₂-adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Bu nedenle, GLİNDAİR, kullanımları için zorlayıcı nedenler olmadıkça, beta-

adrenerjik blokörlerle (göz damlaları dahil) birlikte verilmemelidir. Gerektiğinde, kardiyoselektif beta-adrenerjik blokörler tercih edilmeli, ancak dikkatle uygulanmalıdır.

Antikolinerjikler

GLİNDALİR'in antikolinerjik içeren diğer beşerî tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması araştırılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomimetikler

Diğer sempatomimetiklerin (tek başına veya kombinasyon terapisinin bir parçası olarak) birlikte uygulanması, indakaterolün advers etkilerini güçlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdakilerle birlikte kullanımda dikkat edilmesi gerekmektedir

Hipokalemi tedavisi

Eşlik eden ve metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretiklerle yapılan hipokalemik tedavi, beta₂-adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkisini potansiyalize edebilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdakilerle birlikte kullanımında dikkate alınması gerekenler

Metabolik ve taşıyıcı tabanlı etkileşimler

İndakaterol klerensine önemli katkıda bulunanların inhibisyonu, CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp), indakaterolün sistemik maruziyetini iki katına kadar yükseltir. Maruziyetin büyüklüğündeki etkileşimlere bağlı artış, önerilen maksimum indakaterol dozunun iki katına kadar olan dozlarda bir yıla kadar klinik çalışmalarda indakaterol ile yapılan güvenlik deneyimi göz önüne alındığında, herhangi bir güvenlik endişesi yaratmaz.

Simetidin veya diğer organik katyon taşıyıcı inhibitörler

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir klinik çalışmada, glikopironyumun renal atılımına katkıda bulunduğu düşünülen organik katyon taşınmasının bir inhibitörü olan simetidin, glikopironyuma toplam maruz kalmayı (EAA) %22 oranında artırmış ve renal klerensi %23 oranında azaltmıştır. Bu değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak, glikopironyum, simetidin

veya organik katyon taşıyıcının diğer inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarla ilgili 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 ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda GLİNDAİR kullanımıyla ilgili mevcut veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde üreme toksisitesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

İndakaterol, uterus düz kasında gevşetici bir etki nedeniyle doğumu engelleyebilir. Bu nedenle, GLİNDAİR sadece hasta için beklenen fayda, fetüsün potansiyel riski için gerekçe oluşturuyorsa, hamilelik sırasında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İndakaterol, glikopironyum ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut farmakokinetik/toksikolojik veriler, indakaterol, glikopironyum ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüyle atılımını göstermiştir. GLİNDAİR'ın emziren kadınlar tarafından kullanılması, ancak anne için beklenen faydanın, bebek için olası herhangi bir riskten daha fazla olması durumunda düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme çalışmaları ve hayvanlardaki diğer veriler, hem erkeklerde hem de kadınlarda doğurganlıkla ilgili bir endişeye işaret etmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GLİNDALİR'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, baş dönmesini de içeren sersemlik hali ortaya çıkması, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin sunumu, glikopironyum/ındakaterol kombinasyonu ve etkin maddelerin her biriyle ilgili deneyime dayanmaktadır.

Güvenlilik profilinin özeti

İndakaterol/glikopironyum ile güvenlik deneyimi, 15 aya kadar önerilen terapötik dozda maruziyetten oluşmaktaydı.

İndakaterol/glikopironyum, her bir bileşene benzer advers reaksiyonlar göstermiştir. İndakaterol ve glikopironyum içerdiğinden, bu bileşenlerin her biriyle ilişkili advers reaksiyonların türü ve şiddeti, kombinasyonda beklenebilir.

Güvenlilik profili, kombinasyonun her bir bileşeni ile ilişkili tipik antikolinerjik ve beta-adrenerjik semptomlarla karakterizedir. Beşeri tıbbi ürünle ilgili diğer en yaygın advers reaksiyonlar (ındakaterol/glikopironyum için hastaların en az %3'ü ve ayrıca plasebodan daha büyük) öksürük, nazofarenjit ve baş ağrısı idi.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Klinik çalışmalar sırasında ve pazarlama sonrası kaynaklardan tespit edilen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı tarafından listelenmiştir (Tablo 1). Advers reaksiyonlar, her sistem organ sınıfı içinde, en sık görülen reaksiyonlar önce olmak üzere, sıklığa göre sıralanır. Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ek olarak, her advers reaksiyon için karşılık gelen sıklık sınıflandırması aşağıdaki düzene dayanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila

<1/100); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Advers reaksiyonlar

Advers reaksiyonlar	Sıklık sınıflandırması
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın
Nazofarenjit	Yaygın
İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın
Sinüzit	Yaygın
Rinit	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Aşırı duyarlılık	Yaygın
Anjioödem ²	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hiperglisemi ve diyabetes mellitus	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	
İnsomnia	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş dönmesini de içeren sersemlik hali	Yaygın
Baş ağrısı	Yaygın
Parestezi	Seyrek
Göz hastalıkları	
Glokom ¹	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	
İskemik kalp hastalığı	Yaygın olmayan
Atriyal fibrilasyon	Yaygın olmayan
Taşikardi	Yaygın olmayan
Çarpıntı	Yaygın olmayan

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	
Öksürük	Yaygın
Boğaz tahrişi dahil olmak üzere orofaringeal ağrı	Yaygın
Paradoksal bronkospazm	Yaygın olmayan
Disfoni ²	Yaygın olmayan
Epistaksis	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	
Dispepsi	Yaygın
Diş çürüğü	Yaygın
Gastroenterit	Yaygın olmayan
Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Kaşıntı/döküntü	Yaygın olmayan
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Kas-iskelet sistemi ağrısı	Yaygın olmayan
Kas spazmı	Yaygın olmayan
Miyalji	Yaygın olmayan
Ekstremitelerde ağrı	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Mesane tıkanıklığı ve üriner retansiyon	Yaygın
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yüksek ateş ¹	Yaygın
Göğüs ağrısı	Yaygın
Periferik ödem	Yaygın olmayan
Yorgunluk	Yaygın olmayan

¹ İndakaterol/glikopironyum ile gözlenen, ancak tek tek bileşenlerle görülmeyen advers reaksiyon.

² Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen raporlar; sıklıklar klinik araştırma verilerine dayanarak hesaplanmıştır.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Öksürük yaygın, ancak genellikle hafif şiddettedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

GLİNDALİR ile klinik olarak anlamlı doz aşımı hakkında bilgi yoktur.

Aşırı doz, taşikardi, titreme, çarpıntı, baş ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi ve hiperglisemi gibi beta₂-adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin abartılı olarak ortaya çıkmasına yol açabilir veya artmış intraoküler basınç (ağrı, görme bozuklukları veya gözün kızarmasına neden olur), obstipasyon veya işeme zorlukları gibi antikolinergik etkileri indükleyebilir. Destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Beta₂-adrenerjik etkilerin tedavisi için kardiyoselektif beta blokörlerin kullanımı düşünülebilir, ancak beta-adrenerjik blokörlerin kullanımı bronkospazmı provoke edebileceğinden, yalnızca doktor gözetimi altında, çok dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif akciğer hastalığı için ilaçlar, kortikosteroidlerle üçlü kombinasyonlar dahil antikolinergiklerle kombinasyon halinde adrenerjikler

ATC kodu: R03AL04

Etki mekanizması

İndakaterol/glikopironyum

İndakaterol ve glikopironyum birlikte uygulandığında, düz kas gevşemesini sağlamak için farklı reseptörleri ve yolları hedefleyen farklı etki biçimleri nedeniyle, ek etkililik sağlarlar. Merkeze karşı periferik hava yollarındaki beta₂-adrenoseptörlerin ve M3-reseptörlerinin farklı yoğunluğu nedeniyle, beta₂-agonistleri periferik hava yollarının gevşetilmesinde daha etkili olmalıdır, ancak bir antikolinergik bileşik merkezi hava yollarında daha etkili olabilir. Bu nedenle, insan akciğerinin hem periferik hem de merkezi solunum yollarında bronkodilasyon için beta₂-adrenerjik agonist ve muskarinik antagonistin bir kombinasyonu faydalı olabilir.

İndakaterol

İndakaterol, günde bir kez uygulama için uzun etkili bir beta₂-adrenerjik agonisttir. İndakaterol de dahil olmak üzere beta₂-adrenoseptör agonistlerinin farmakolojik etkileri, en azından kısmen, adenosin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenosin monofosfata (siklik AMP) dönüşümünü katalize eden enzim olan intraselüler adenil siklazın stimülasyonuna dayandırılabilir. Artmış siklik AMP seviyeleri bronşiyal düz kasın gevşemesine neden olur. *In vitro* çalışmalar, indakaterolün beta₂-reseptörlerinde beta₁ ve beta₃-reseptörlerine kıyasla kat kat daha fazla agonist aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Solunduğunda, indakaterol lokal olarak akciğerde bronkodilatör olarak hareket eder. İndakaterol, nanomolar düzeyde etkili olan insan beta₂-adrenerjik reseptöründe kısmi bir agonisttir.

Her ne kadar beta₂-adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kasta ve beta₁-adrenerjik reseptörler insan kalbinde baskın reseptörler olsa da, kalpte toplam adrenerjik reseptörlerin %10 ila %50'sini oluşturan beta₂-adrenerjik reseptörler de vardır. Kalpteki varlığı, oldukça seçici beta₂-adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkilere sahip olma olasılığını artırır.

Glikopironyum

Glikopironyum, KOAH'ın günde bir kez idame bronkodilatör tedavisi için inhale uzun etkili muskarinik reseptör antagonistidir (antikolinergik). Parasempatik sinirler, solunum yollarındaki ana bronkokonstriktif sinir yoludur ve kolinerjik ton, KOAH'ta hava akışı tıkanıklığının önemli geri dönüşümlü bileşenidir. Glikopironyum, asetilkolinin hava yolu düz kas hücreleri üzerindeki bronkokonstriktör etkisini bloke eder, böylece hava yollarını genişletir.

Glikopironyum bromür, yüksek duyarlılıklı bir muskarinik reseptör antagonistidir. İnsan M2 reseptöründen fazla M3 reseptörleri için 4 kattan fazla seçicilik, radyoligand bağlanma çalışmaları kullanılarak gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

İndakaterol ve glikopironyum kombinasyonu, dozlamadan sonraki 5 dakika içinde hızlı bir etki başlangıcı göstermiştir. Etki, 24 saatlik doz aralığı boyunca sabit kalır. 24 saatlik seri FEV₁ ölçümlerinden elde edilen ortalama bronkodilatör etki, 26 haftalık tedaviden sonra 320 ml idi. Etki, tek başına indakaterol, glikopironyum veya tiotropiyum ile karşılaştırıldığında, indakaterol/glikopironyum için anlamlı olarak daha yüksekti (her karşılaştırma için 110 ml'lik fark).

Plasebo veya monoterapi bileşenleriyle karşılaştırıldığında, indakaterol/glikopironyum etkisi ile ilgili zaman içinde taşifilaksiye dair kanıt yoktu.

Kalp atış hızı üzerindeki etkiler

Sağlıklı gönüllülerdeki kalp atış hızı etkileri, her biri indakaterol/glikopironyumun önerilen terapötik dozundan 4 kat fazla olan dozların birer saat aralıklarla dört sefer uygulanmasının ardından, plasebo, indakaterol, glikopironyum ve salmeterolün etkileriyle kıyaslanarak araştırıldı.

Plaseboya kıyasla en büyük zaman uyumlu kalp atış hızı artışı +5,69 bpm (%90 GA [2,71; 8,66]), en büyük azalma -2,51 bpm (%90 GA [-5,48; 0,47]) idi. Genel olarak zaman içindeki kalp atış hızı üzerindeki etkisi, indakaterol/glikopironyumun tutarlı bir farmakodinamik etkisini göstermedi.

Supraoterapötik doz düzeylerinde KOAH hastalarında kalp atış hızı araştırıldı. İndakaterol/glikopironyumun 24 saat boyunca ortalama kalp atış hızı ve 30 dakika, 4 saat ve 24 saat sonra değerlendirilen kalp atış hızı üzerinde hiçbir ilgili etkisi olmamıştır.

QT aralığı

İndakaterol/glikopironyum bileşenlerinin klinik doz seviyelerinde QT uzama potansiyeline sahip olduğu bilinmemektedir. Yüksek doz inhale indakaterol (önerilen maksimum terapötik dozun iki katına kadar) ile sağlıklı gönüllülerde yapılan bir kapsamlı QT (TQT) çalışması, QT

aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Benzer şekilde, yapılan bir TQT çalışmasında, glikopironyum için, önerilen terapötik dozun 8 katının solunmasının ardından QT uzaması gözlenmemiştir.

İndakaterol/glikopironyumun QTc aralığı üzerindeki etkileri, sağlıklı gönüllülerde, indakaterol/glikopironyumun önerilen terapötik dozunun 4 katı fazlasının birer saat aralıklarla dört defada inhalasyonundan sonra araştırıldı. Plaseboya karşı en büyük zaman uyumlu fark 4,62 ms (%90 GA 0,4; 8,85 ms), en büyük zaman uyumlu azalma -2,71 ms (%90 GA -6,97; 1,54 ms) idi ve bu da indakaterol/glikopironyumun, QT aralığı üzerine, bileşenlerinin özelliklerinden beklendiği gibi, ilgili bir etkisinin olmadığını gösterdi.

KOAH hastalarında, 116 mikrogram/86 mikrogram ve 464 mikrogram/86 mikrogram arasındaki indakaterol/glikopironyum supraoterapötik dozları, QTcF'li hastaların başlangıç değerine göre 30 ms ve 60 ms arasında daha yüksek bir oran gösterdi (plasebo için %16 ila %21,6 ve 1,9 arasında değişiyor), ancak başlangıç değerden >60 ms QTcF artışı yoktu. Ayrıca 464 mikrogram/86 mikrogramlık en yüksek doz indakaterol/glikopironyum seviyesi, daha yüksek oranda mutlak QTcF değerleri >450 ms (plasebo için %12,2'ye karşı %5,7) gösterdi.

Serum potasyum ve kan şekeri

Sağlıklı gönüllülerde, tavsiye edilen terapötik indakaterol/glikopironyum dozunun 4 katının uygulanmasından sonra, serum potasyum üzerindeki etki çok küçüktü (plaseboya kıyasla maksimum fark -0,14 mmol/L). Kan şekeri üzerindeki maksimum etki 0,67 mmol/L idi.

Klinik etkililik ve güvenlik

İndakaterol/glikopironyum klinik faz III geliştirme programı, 8.000'den fazla hastanın kaydolduğu altı çalışmayı içermiştir: 1) 26 haftalık plasebo ve aktif kontrollü (günde bir kez indakaterol, günde bir kez glikopironyum, günde bir kez açık etiketli tiotropiyum); 2) 26 haftalık aktif kontrollü (flutikazon/salmeterol günde iki kez) çalışma; 3) 64 haftalık aktif kontrollü (günde bir kez glikopironyum, günde bir kez açık etiketli tiotropiyum) çalışma; 4) 52 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma; 5) 3 haftalık plasebo ve aktif kontrollü (günde bir kez tiotropiyum) egzersiz tolerans çalışması ve 6) 52 haftalık aktif kontrollü (günde iki kez flutikazon/salmeterol) çalışma.

Bu çalışmaların dördünde, orta ila şiddetli KOAH klinik tanısı olan hastalar çalışmaya alındı. 64 haftalık çalışmaya, bir önceki yıl ≥ 1 orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi öyküsü olan şiddetli ila çok şiddetli KOAH tanısı almış hastalar dahil edildi. 52 haftalık aktif kontrollü çalışmada, bir önceki yılda ≥ 1 orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi öyküsü olan orta ila çok şiddetli KOAH'lı hastalar çalışmaya alındı.

Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler

İndakaterol/glikopironyum, bir dizi klinik çalışmada akciğer fonksiyonunda (bir saniyede zorlanan ekspiratuvar hacim ile ölçülen şekliyle, FEV₁) klinik olarak anlamlı iyileşmeler gösterdi. Faz III çalışmalarında, ilk dozdan sonraki 5 dakika içinde bronkodilatör etkileri görüldü ve bu etki ilk dozdan itibaren 24 saatlik dozlama aralığı boyunca korundu. Bronkodilatör etkisinde zamanla zayıflama gözlenmedi.

Etkinin büyüklüğü, referans değerde hava akışı sınırlamasının geri çevrilebilirlik derecesine bağlıydı (kısa etkili muskarinik antagonist bronkodilatör ve kısa etkili beta₂-agonist bronkodilatörün uygulanmasıyla test edilmiştir): Başlangıçta en düşük düzelebilirlik derecesine sahip hastalar (<%5), genellikle başlangıçta düzelebilirlik derecesi daha yüksek olan hastalardan ($\geq$ %5) daha düşük bronkodilatör yanıtı göstermiştir. 26 haftada (primer sonlanım noktası) indakaterol/glikopironyum, en düşük düzelebilirlik dereceli (<%5) ($p=0,053$) en düşük FEV₁'i 80 ml artırmıştır (indakaterol/glikopironyum $n=82$; plasebo $n=42$) ve başlangıçta düzelebilirlik derecesi ($\geq$ %5) plaseboya kıyasla ($p < 0,001$) daha yüksek olan hastalarda 220 ml artırmıştır (indakaterol/glikopironyum $n=392$, plasebo $n=190$).

En düşük ve en yüksek FEV₁:

İndakaterol/glikopironyum, 26 haftalık primer sonlanım noktasında ($p < 0,001$) plaseboya kıyasla doz sonrası en düşük FEV₁'i 200 ml artırdı ve her monoterapi bileşeni tedavi kolu (indakaterol ve glikopironyum) ile tiotropiyum tedavi koluna kıyasla, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, istatistiksel olarak anlamlı artışlar gösterdi.

Doz sonrası en düşük FEV₁ (en küçük ortalama kareler), 1. gün ve 26. hafta (primer sonlanım noktası)

Tedavi farkı	1. gün	26. hafta
İndakaterol/glikopironyum – plasebo	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)

İndakaterol/glikopironyum – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
İndakaterol/glikopironyum – glikopironyum	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
İndakaterol/glikopironyum – tiotropiyum	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Ortalama doz öncesi FEV₁ (çalışma ilacı sabah dozundan 45 ve 15 dakika önce alınan değerlerin ortalaması), 26. haftada flutikazon/salmeterol (en küçük kareler [LS]ortalama tedavi farkı 100 ml, p <0,001) ile karşılaştırıldığında, 52. haftada plasebo (LS ortalama tedavi farkı 189 ml, p<0,001) ile karşılaştırıldığında ve 64. haftaya kadar yapılan tüm vizitlerde glikopironyum (LS ortalama tedavi farkı 70-80 ml, p <0,001) ve tiotropiyum (LS ortalama tedavi farkı 60-80 ml, p<0,001) ile karşılaştırıldığında indakaterol/glikopironyum lehine istatistiksel olarak anlamlıydı. 52 haftalık aktif kontrollü çalışmada, flutikazon/salmeterol (LS ortalama tedavi farkı 62-86 ml, p<0,001) ile karşılaştırıldığında, 52. haftaya kadar olan tüm vizitlerde ortalama doz öncesi FEV₁, indakaterol/glikopironyum lehine istatistiksel olarak anlamlıydı. 26. haftada indakaterol/glikopironyum, dozdan sonraki ilk 4 saatte plasebo ile karşılaştırıldığında, FEV₁ en yüksek değerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi (LS ortalama tedavi farkı 330 ml) (p<0,001).

FEV₁ EAA:

İndakaterol/glikopironyum, 26 haftada flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında, doz sonrası FEV₁ EAA₀₋₁₂'yi (primer sonlanım noktası) 140 ml artırdı (p<0,001).

Semptomatik sonuçlar

Nefes darlığı:

İndakaterol/glikopironyum, Geçiş Dispne İndeksi (TDI) ile değerlendirilen nefes darlığını istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttı; plasebo (LS ortalama tedavi farkı 1,09, p<0,001), tiotropiyum (LS ortalama tedavi farkı 0,51, p=0,007) ve flutikazon/salmeterol (LS ortalama tedavi farkı 0,76, p=0,003) ile karşılaştırıldığında 26. haftadaki TDI odak skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi. İndakaterol ve glikopironyumdaki iyileşmeler sırasıyla 0,26 ve 0,21 idi.

İndakaterol/glikopironyum alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bir yüzdesi, 26. haftada TDI odak skorunda plaseboya kıyasla 1 puan veya daha fazla iyileşme ile

yanıt verdi (sırasıyla %68,1 ve %57,5, $p=0,004$). Hastaların daha yüksek bir oranı, 26. haftada indakaterol/glikopironyum ile tiotropiyum (%68,1 indakaterol/glikopironyuma karşı %59,2 tiotropiyum, $p=0,016$) ve flutikazon/salmeterol (%65,1 indakaterol/glikopironyuma karşı %55,5 flutikazon/salmeterol, $p=0,088$) ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı yanıt sergilemiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi:

İndakaterol/glikopironyum, ayrıca plasebo (LS ortalama tedavi farkı -3,01, $p=0,002$) ve tiotropiyum (LS ortalama tedavi farkı -2,13, $p=0,009$) ile karşılaştırıldığında 26 haftada St. George Solunum Anketi (SGRQ) toplam skorunda bir azalma ve indakaterol ve glikopironyuma karşı sırasıyla -1,09 ve -1,18 azalmalar ile belirtildiği gibi, SGRQ kullanılarak ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermiştir. 64. haftada, tiotropiyum ile karşılaştırıldığında azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (LS ortalama tedavi farkı -2,69, $p<0,001$). 52. haftada flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (LS ortalama tedavi farkı -1,3, $p=0,003$).

İndakaterol/glikopironyum alan hastaların daha yüksek bir yüzdesi, 26. haftada plasebo (sırasıyla %63,7 ve %56,6, $p=0,088$) ve tiotropiyum ile karşılaştırıldığında (%63,7 indakaterol/glikopironyum karşı %56,4 tiotropiyum, $p=0,047$), 64. haftada glikopironyum ve tiotropiyum ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %57,8 indakaterol/glikopironyum, %51,8 glikopironyum, $p=0,055$; %50,8 tiotropiyum, $p=0,051$), 52. haftada flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında (%49,2 indakaterol/glikopironyum, %43,7 flutikazon/salmeterol, olasılık oranı: 1,30, $p<0,001$) SGRQ skorunda (başlangıçtan en az 4 birim azalma olarak tanımlanmıştır) klinik olarak anlamlı bir iyileşme ile cevap vermiştir.

Günlük aktiviteler

İndakaterol/glikopironyum, 26 hafta boyunca “olağan günlük aktivitelerin gerçekleştirilebildiği günler” yüzdesinde, tiotropiyum karşısında istatistiksel olarak üstün bir iyileşme gösterdi (LS ortalama tedavi farkı %8,45, $p<0,001$). 64. haftada, indakaterol/glikopironyum glikopironyum karşısında sayısal iyileşme (LS ortalama tedavi farkı %1,95; $p=0,175$) ve tiotropiyum karşısında istatistiksel iyileşme (LS ortalama tedavi farkı %4,96; $p=0,001$) gösterdi.

KOAH alevlenmeleri

İndakaterol/glikopironyum (n=729), glikopironyum (n=739) ve tiotropiyumun (n=737) karşılaştırıldığı 64 haftalık çalışmada, indakaterol/glikopironyum, orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin yıllık oranını glikopironyum ile karşılaştırıldığında %12 oranında (p=0,038) ve tiotropiyum ile karşılaştırıldığında %10 oranında (p=0,096) düşürdü. Orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi/hasta-yıl sayısı, indakaterol/glikopironyum için 0,94 (812 vaka), glikopironyum için 1,07 (900 vaka) ve tiotropiyum için 1,06 (898 vaka) idi. İndakaterol/glikopironyum ayrıca, tüm KOAH alevlenmelerinin (hafif, orta veya şiddetli) yıllık oranını glikopironyum (p=0,001) ile karşılaştırıldığında %15 ve tiotropiyum ile karşılaştırıldığında %14 oranında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır (p=0,002). Tüm KOAH alevlenmelerinin/hasta-yıl sayısı indakaterol/glikopironyum için 3,34 (2.893 vaka), glikopironyum için 3,92 (3.294 vaka) ve tiotropiyum için 3,89 (3.301 vaka) idi.

İndakaterol/glikopironyum (n=1.675) ve flutikazon/salmeterolün (n=1.679) karşılaştırıldığı 52 haftalık çalışmada, indakaterol/glikopironyum, eşit etkililik primer çalışma hedefini, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırdığında, tüm KOAH alevlenmeleri (hafif, orta veya şiddetli) oranında karşılamıştır. Tüm KOAH alevlenmelerinin/hasta-yıl sayısı indakaterol/glikopironyum için 3,59 (4.531 vaka) ve flutikazon/salmeterol için 4,03 (4.969 vaka) idi.

İndakaterol/glikopironyum ayrıca alevlenmelerin yıllık oranında %11 azaltma sağlayarak, flutikazon/salmeterole karşı üstünlük gösterdi (p=0,003).

Flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında, indakaterol/glikopironyum hem orta hem de şiddetli alevlenmelerin yıllık oranını %17 (p<0,001) ve şiddetli alevlenmelerin yıllık oranını (hastaneye yatmayı gerektiren) %13 (istatistiksel olarak anlamlı değil, p=0,231) azalttı. Orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi/hasta-yıl sayısı indakaterol/glikopironyum için 0,98 (1.265 vaka) ve flutikazon/salmeterol için 1,19 (1.452 vaka) idi. İndakaterol/glikopironyum, alevlenme riskinde %22 azalma (p<0,001) ile ilk orta şiddetli alevlenmeye kadar olan süreyi uzattı ve alevlenme riskinde %19 azalma ile ilk şiddetli alevlenmeye kadar olan süreyi uzattı (p=0,046).

İndakaterol/glikopironyum kolunda pnömoni insidansı %3,2 idi ve bu oran flutikazon/salmeterol kolunda %4,8 idi (p=0,017). İlk pnömoniye kadar geçen süre, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında, indakaterol/glikopironyum ile uzatıldı (p=0,013).

İndakaterol/glikopironyum (n=258) ve flutikazon/salmeterolü (n=264) 26 hafta boyunca karşılaştıran başka bir çalışmada, orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi/hasta-yıl sayısı sırasıyla 0,15'e karşı 0,18 (22 vakaya karşı 18 vaka) idi ($p=0,512$) ve tüm KOAH alevlenmesi/hasta-yıl sayısı (hafif, orta veya şiddetli) sırasıyla 0,72'ye karşı 0,94 (86 vakaya karşı 113 vaka) idi ($p=0,098$).

Kurtarma ilaç tedavisi kullanımı

26 hafta boyunca, indakaterol/glikopironyum, kurtarma ilacı (salbutamol) kullanımını plaseboya kıyasla günde 0,96 puf ($p<0,001$), tiotropiyuma kıyasla günde 0,54 puf ($p<0,001$) ve flutikazon/salmeterole kıyasla günde 0,39 puf ($p=0,019$) olarak, istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır. 64 hafta boyunca bu azalma, tiotropiyum ile karşılaştırıldığında günde 0,76 puf ($p<0,001$) idi. 52 hafta boyunca, indakaterol/glikopironyum kurtarma ilacı kullanımını, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında günde 0,25 puf azalttı ($p<0,001$).

Egzersiz toleransı

Sabahları alınan indakaterol/glikopironyum, dinamik hiperinflasyonu azalttı ve ilk dozdan itibaren sürdürülebilir egzersiz süresini iyileştirdi. Tedavinin ilk gününde, egzersiz altındaki inspiratuar kapasite plaseboya kıyasla anlamlı derecede iyileşti (LS ortalama tedavi farkı 250 ml, $p<0,001$). Üç haftalık tedaviden sonra, indakaterol/glikopironyum ile inspiratuar kapasitedeki iyileşme plaseboya kıyasla daha da büyüktü (LS ortalama tedavi farkı 320 ml, $p<0,001$) ve egzersiz dayanıklılığı süresi plaseboya kıyasla arttı (LS ortalama tedavi farkı 59,5 saniye, $p=0,006$).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde indakaterol/glikopironyum ile yapılan çalışmaların sonuçlarını gönderme zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İndakaterol/Glikopironyum

İndakaterol/glikopironyum solunduktan sonra, indakaterol ve glikopironyumun pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için ortalama süre sırasıyla yaklaşık 15 dakika ve 5 dakikadır.

In vitro performans verilerine dayanarak, akciğere verilen indakaterol dozunun indakaterol/glikopironyum ve indakaterol monoterapi ürünü için benzer olması beklenir. İndakaterol/glikopironyum inhalasyonundan sonra indakaterole kararlı durum maruziyeti, indakaterol monoterapi ürünü inhalasyonundan sonra sistemik maruziyete benzer veya biraz daha düşüktü.

İndakaterol/glikopironyum inhalasyonunun ardından indakaterolün mutlak biyoyararlanımının, verilen dozun %61 ila %85'i arasında olduğu ve glikopironyumun, verilen dozun yaklaşık %47'si olduğu hesaplanmıştır.

İndakaterol/glikopironyum inhalasyonundan sonra glikopironyuma kararlı durum maruziyeti, glikopironyum monoterapi ürünü inhalasyonundan sonraki sistemik maruziyete benzerdi.

İndakaterol

İndakaterolün kararlı durum konsantrasyonlarına, günde bir kez uygulandıktan sonraki 12 ila 15 gün içinde ulaşılmıştır. İndakaterol, yani EAA'nın 1. güne kıyasla 14. günde veya 15. günde 24 saatlik dozlama aralığı boyunca ortalama birikme oranı, 60 mikrogram ile 480 mikrogram (verilen doz) aralığındaki günde bir kez solunan dozlar için 2,9 ila 3,8 arasındaydı.

Glikopironyum

KOAH'lı hastalarda, tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde glikopironyum farmakokinetik kararlı durumuna ulaşıldı. Önerilen günde bir kez uygulanan dozlama rejiminde glikopironyumun kararlı durum ortalama en yüksek ve en düşük plazma konsantrasyonları sırasıyla 166 pikogram/ml ve 8 pikogram/ml idi. Glikopironyuma (24 saatlik dozlama aralığı boyunca EAA) kararlı durum maruziyeti, ilk dozdan sonra yaklaşık 1,4 ila 1,7 kat daha yüksekti.

Dağılım:

İndakaterol

İntravenöz infüzyondan sonra terminal eliminasyon fazı sırasında indakaterolün dağılım hacmi, geniş bir dağılımı gösterir şekilde 2.557 litredir. *İn vitro* insan serumu ve plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık %95 idi.

Glikopironyum

İntravenöz dozlamadan sonra, glikopironyumun kararlı durum dağılım hacmi 83 litredir ve terminal fazdaki dağılım hacmi 376 litredir. İnhalasyondan sonra terminal fazdaki görünür dağılım hacmi neredeyse 20 kat daha büyüktü, bu da inhalasyondan sonra daha yavaş eliminasyonu yansıtır. Glikopironyumun *in vitro* insan plazma proteinlerine bağlanması, 1 ila 10 nanogram/ml konsantrasyonlarda %38 ila %41 idi.

Biyotransformasyon:

İndakaterol

Bir insan ADME (emilim, dağılım, metabolizma, atılım) çalışmasında radyoaktif etiketli indakaterolün oral uygulamasından sonra, değişmemiş indakaterol ana bileşendir ve 24 saat içinde serumda toplam ilaçla ilgili EAA'nın yaklaşık üçte birini oluşturur. Hidroksillenmiş bir türev, serumdaki en önemli metabolittir. İndakaterol ve hidroksile indakaterolün fenolik O-glukuronidleri, daha da belirgin metabolitlerdir. Hidroksillenmiş türevin bir diastereomeri, indakaterolün N-glukuronidi ve C- ve N-dealkilatlı ürünler, ayrıca tanımlanan metabolitlerdir. *İn vitro* UGT1A1 izoformu, indakaterolün metabolik klerensine önemli bir katkıda bulunur. Bununla birlikte, farklı UGT1A1 genotiplerine sahip popülasyonlarda yapılan bir klinik çalışmada gösterildiği gibi, indakaterole sistemik maruziyet UGT1A1-genotipinden önemli ölçüde etkilenmemektedir.

Rekombinant CYP1A1, CYP2D6 ve CYP3A4 ile inkübasyonlarda oksidatif metabolitler bulunmuştur. CYP3A4'ün, indakaterolün hidroksilasyonundan sorumlu baskın izoenzim olduğu sonucuna varılmıştır. *İn vitro* araştırmalar ayrıca indakaterolün, P-gp atım pompası için düşük afiniteli bir substrat olduğunu göstermiştir.

Glikopironyum

İn vitro metabolizma çalışmaları, hayvanlar ve insanlar arasında glikopironyum bromür için tutarlı metabolik yollar göstermiştir. Çeşitli mono- ve bis-hidroksillenmiş metabolitlerle

sonuçlanan hidroksilasyon ve karboksilik asit türevi (M9) oluşumuyla sonuçlanan direkt hidroliz görülmüştür. İn hale edilen glikopironyum bromürün yutulmuş dozu ile *in vivo* olarak M9 oluşmuştur. Glikopironyumun glukuronid ve/veya sülfat konjugatları, tekrarlanan inhalasyondan sonra insan idrarında bulunmuştur ve verilen dozun yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır.

Çoklu CYP izoenzimleri, glikopironyumun oksidatif biyotransformasyonuna katkıda bulunur. Glikopironyum metabolizmasının inhibisyonu veya indüklenmesi, etkin maddeye sistemik maruziyette ilgili bir değişikliğe yol açmaz.

İn vitro inhibisyon çalışmaları, glikopironyum bromürün CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4/5, MDR1, MRP2 veya MXR atım taşıyıcılarını ve OCT1 veya OCT2 alım taşıyıcılarını inhibe etmek için uygun bir kapasiteye sahip olmadığını göstermiştir. *İn vitro* enzim indüksiyon çalışmaları, test edilen sitokrom P450 izoenzimlerinden herhangi biri veya UGT1A1 ve MDR1 ve MRP2 taşıyıcıları için glikopironyum bromür ile klinik olarak anlamlı bir indüksiyon göstermedi.

Eliminasyon:

İndakaterol

Klinik çalışmalarda, idrar yoluyla değişmeden atılan indakaterol miktarı genellikle verilen dozun %2,5'inden daha düşük olmuştur. İndakaterolün renal klerensi ortalama olarak 0,46 ila 1,2 litre/saat arasındadır. 23,3 litre/saat'lik indakaterolün serum klerensiyle karşılaştırıldığında, renal klerensin sistemik olarak mevcut indakaterolün ortadan kaldırılmasında küçük bir rol oynadığı (sistemik klerensin yaklaşık %2 ila 5'i) açıktır.

Bir insan ADME çalışmasında, oral yoldan verilen indakaterol, esas olarak değişmemiş ana madde (dozun %54'ü) ve daha az ölçüde hidroksillenmiş indakaterol metabolitleri (dozun %23'ü) olarak insan dışkıyla atılmaktadır.

İndakaterol serum konsantrasyonları, ortalama terminal yarı ömrü 45,5 ila 126 saat arasında değişen çok fazlı bir şekilde azalmıştır. Tekrarlanan dozlamadan sonra indakaterol birikiminden hesaplanan etkili yarılanma ömrü, yaklaşık 12-15 günlük gözlemlenen zaman kararlı durum ile tutarlı olarak 40 ila 52 saat arasında değişmiştir.

Glikopironyum

[³H] etiketli glikopironyum bromürün intravenöz uygulamasından sonra, 48 saat içinde ortalama idrar yoluyla radyoaktivite atılımı dozun %85'ini oluşturmuştur. Dozun %5'lik bir kısmı da safrada bulunmuştur.

Ana ilacın renal eliminasyonu, sistemik olarak mevcut glikopironyumun toplam klerensinin yaklaşık %60 ila %70'ini oluştururken, böbrek dışı klerens yaklaşık %30 ila %40'tır. Biliyer klerens renal olmayan klerense katkıda bulunur, ancak renal olmayan klerensin çoğunun metabolizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

İnhalasyonu takiben glikopironyumun ortalama renal klerensi 17,4 ila 24,4 litre/saat aralığındaydı. Aktif tübüler sekresyon, glikopironyumun renal eliminasyonuna katkıda bulunur. Verilen dozun %23'üne kadarı idrarda ana ilaç olarak bulunmuştur.

Glikopironyum plazma konsantrasyonları çok fazlı bir şekilde azaldı. Ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü, inhalasyondan sonra (33-57 saat) intravenöz (6,2 saat) ve oral (2,8 saat) uygulamadan çok daha uzundu. Eliminasyon paterni, inhalasyonun 24. saati ve sonrasında sürekli akciğer absorpsiyonunu ve/veya glikopironyumun sistemik dolaşıma transferini gösterir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

İndakaterol

İndakaterole sistemik maruziyet, dozla orantılı bir şekilde, artan (verilen) dozla (120 mikrogram ila 480 mikrogram) artmıştır.

Glikopironyum

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

İndakaterol/Glikopironyum

KOAH'lı hastalarda indakaterol/glikopironyum solunduktan sonra elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizi, yaş, cinsiyet ve yağsız vücut ağırlığının indakaterol ve glikopironyumun sistemik maruziyeti üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Yağsız vücut ağırlığı (kilonun ve boyun bir fonksiyonudur) ortak değişken olarak tanımlanmıştır. Sistemik maruziyet ile yağsız vücut ağırlığı (veya vücut ağırlığı) arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir; bununla birlikte, değişikliğin büyüklüğü veya yağsız vücut ağırlığının tahmini hassasiyeti nedeniyle doz ayarlaması önerilmemiştir.

Sigara içme durumu ve başlangıç FEV₁'in, indakaterol/glikopironyum inhalasyonundan sonra indakaterol ve glikopironyumun sistemik maruziyeti üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

İndakaterol

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın (88 yaşına kadar yetişkinler), cinsiyet, ağırlık (32-168 kg) veya ırkın indakaterol farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu popülasyonda etnik alt gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Glikopironyum

KOAH'lı hastalardaki verilerin popülasyon farmakokinetik analizi, vücut ağırlığını ve yaşı, sistemik maruziyette hastalar arası değişkenliğe katkıda bulunan faktörler olarak tanımlamıştır.

Önerilen dozda glikopironyum tüm yaş ve vücut ağırlığı gruplarında güvenle kullanılabilir.

Cinsiyet, sigara içme durumu ve başlangıç FEV₁'in sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

İndakaterol/glikopironyum

Monoterapi bileşenlerinin klinik farmakokinetik özelliklerine dayanarak, indakaterol/glikopironyum hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için mevcut veri bulunmamaktadır.

İndakaterol

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar, indakaterolün C_{max} veya EAA'sında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir veya protein bağlanması, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllüler ile bunların sağlıklı kontrolleri arasında farklılık göstermemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan kişilerde çalışma yapılmamıştır.

Glikopironyum

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır. Glikopironyum ağırlıklı olarak renal atılım ile sistemik dolaşımdan temizlenir. Glikopironyumun hepatik metabolizmasının bozulmasının, klinik olarak anlamlı bir sistemik maruziyet artışı ile sonuçlandığı düşünülmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

İndakaterol/glikopironyum

Monoterapi bileşenlerinin klinik farmakokinetik özelliklerine dayanarak, indakaterol/glikopironyum hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, indakaterol/glikopironyum sadece beklenen fayda potansiyel riskten önemli ise kullanılmalıdır.

İndakaterol

İdrar yolunun indakaterol maleatın toplam vücut eliminasyonuna çok düşük katkısı nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalarda bir çalışma yapılmamıştır.

Glikopironyum

Böbrek yetmezliğinin sistemik glikopironyum bromür maruziyeti üzerinde etkisi vardır. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda toplam sistemik maruziyet (EAA_{son}) ortalama 1,4 kata kadar, şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği olanlarda ise 2,2 kata kadar artmıştır. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan KOAH hastalarında (tahmini glomerüler filtrasyon hızı, $eGFR \geq 30$ ml/dk/1,73 m²) glikopironyum bromür önerilen dozda kullanılabilir.

Etnik köken:

İndakaterol/glikopironyum

Japon ve Kafkas gönüllüler arasında her iki bileşik için toplam sistemik maruziyette (EAA) önemli bir fark yoktur. Diğer etnik kökenler veya ırklar için mevcut farmakokinetik veriler yetersizdir.

İndakaterol

Etnik alt gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Siyah popülasyon için sınırlı tedavi deneyimi mevcuttur.

Glikopironyum

Japon ve Kafkas gönüllüler arasında toplam sistemik maruziyet (EAA) arasında büyük fark yoktur. Diğer etnik kökenler veya ırklar için mevcut farmakokinetik veriler yetersizdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İndakaterol/glikopironyum

Klinik öncesi çalışmalar, *in vitro* ve *in vivo* güvenlik farmakolojisi değerlendirmelerini, sıçanlarda ve köpeklerde tekrarlanan dozlu inhalasyon toksisite çalışmalarını ve sıçanlarda inhalasyon embriyo fetal gelişim çalışmasını içermektedir.

İndakaterol/glikopironyum ve her monoterapi bileşeninin tüm dozlarında köpeklerde artan kalp atış hızları belgini. İndakaterol/glikopironyum için kalp atış hızı üzerindeki etkiler, bir ek yanıt ile tutarlı olarak tek başına her bileşen için gözlenen değişikliklerle karşılaştırıldığında, büyüklük ve süre bakımından artmıştır. Elektrokardiyografi aralıklarının kısalması, azalmış sistolik ve diyastolik kan basıncı da belgini. Tek başına veya indakaterol/glikopironyum ile köpeklere uygulanan indakaterol, miyokard lezyonlarının benzer bir insidansı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Miyokardiyal lezyonlar için gözlemlenmeyen advers etki düzeyindeki (NOAEL) sistemik maruziyetler (EAA), her bileşen için, insanlardan sırasıyla 64 ve 59 kat daha yüksekti.

Sıçanlarda yapılan bir embriyo fetal gelişim çalışması sırasında herhangi bir indakaterol/glikopironyum doz seviyesinde embriyo veya fetüs üzerinde herhangi bir etki

görülmemiştir. İndakaterol ve glikopironyum için, gözlemlenmeyen advers etki düzeyinde (NOAEL) sistemik maruziyetler (EAA) insanlardan 79-126 kat daha yüksektir.

İndakaterol

İndakaterolün beta₂-agonistik özelliklerine atfedilebilen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler, köpeklerde taşikardi, aritmiler ve miyokardiyal lezyonları içermektedir. Kemirgenlerde burun boşluğu ve gırtlakta hafif tahriş gözlenmiştir. Tüm bu bulgular, insanlarda beklenenden fazla maruziyette meydana gelmiştir.

İndakaterol, bir sıçan fertilite çalışmasında genel üreme performansını etkilemese de, peri- ve post-gelişimsel sıçan çalışmasında, indakaterol ile tedavi edilen insanlardan 14 kat daha yüksek bir maruziyette, gebe F1 yavrularında bir azalma gözlenmiştir. İndakaterol ve metabolitleri, emziren sıçanların sütüne hızla transfer olmuştur. İndakaterol, sıçanlarda veya tavşanlarda embriyotoksik veya teratojenik değildir.

Genotoksisite çalışmaları herhangi bir mutajenik veya klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Kanserojenite iki yıllık bir sıçan çalışmasında ve altı aylık bir transgenik fare çalışmasında değerlendirilmiştir. Sıçanlarda iyi huylu yumurtalık leyomiyom insidansı ve yumurtalık düz kasının fokal hiperplazisi, diğer beta₂-adrenerjik agonistler için bildirilen benzer bulgularla tutarlıdır. Farelerde kanserojenite kanıtı görülmemiştir. Bu çalışmalarda gözlemlenmeyen advers etki seviyelerinde sıçanlarda ve farelerde sistemik maruz kalma (EAA), önerilen maksimum terapötik dozda günde bir kez indakaterol ile tedavi edilen insanlara göre sırasıyla en az 7 ve 49 kat daha yüksektir.

Glikopironyum

Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, kanserojen potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymaz.

Glikopironyum bromürün muskarinik reseptör antagonist özelliklerine atfedilebilen etkiler, köpeklerde kalp hızında hafif ila orta dereceli artışlarla, sıçanlarda lens opasiteleri ve sıçanlarda ve köpeklerde glandüler sekresyonların azalmasıyla ilişkili geri dönüşümlü değişiklikleri içermiştir. Sıçanlarda hafif tahriş veya solunum yollarında adaptif değişiklikler görülmüştür. Tüm bu bulgular, insanlarda beklenenden fazla maruziyette meydana gelmiştir.

Glikopironyum, inhalasyon uygulamasını takiben, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda doğurganlık ve doğum öncesi ve sonrası gelişim etkilenmemiştir.

Glikopironyum bromür ve metabolitleri, hamile farelerin, tavşanların ve köpeklerin plasenta bariyerini önemli ölçüde geçmemiştir. Glikopironyum bromür (metabolitleri dahil) emziren sıçanların sütüyle atılmıştır ve sütte, anne hayvanın kanından 10 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmıştır.

Genotoksisite çalışmaları, glikopironyum bromür için herhangi bir mutajenik veya klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Oral uygulama kullanan transgenik farelerde ve inhalasyon uygulaması kullanan sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmaları, insanlar için günde bir kez önerilen maksimum dozdan farelerde yaklaşık 53 kat ve sıçanlarda 75 kat daha yüksek sistemik maruz kalmalarda (EAA) karsinojenisiteye dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Kapsül içeriği

Hipromelloz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Her paketteki inhaler, bu paketteki tüm kapsüller kullanıldıktan sonra atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Kapsüller, nemden korumak için daima orijinal ambalajında saklanmalı ve sadece kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

GLİNDİAR, 30 kapsül içeren OPA/ALU/PVC-ALU folyo blisterlerde ve separatör içerisinde 1 adet inhalasyon cihazı ile birlikte sunulmaktadır.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2026/221

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18/06/2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ