

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

BREZTRI AEROSPHERE 5 mcg/9 mcg/160 mcg basınçlı inhalasyon, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir püskürtme (verilen doz, aktüatörden çıkan) 5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 7.2 mikrogram glikopironyuma eşdeğer 9 mikrogram glikopironyum bromür ve 160 mikrogram budesonid içerir.

Bu, 5.3 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 7.7 mikrogram glikopironyuma eşdeğer 9.6 mikrogram glikopironyum bromür ve 170 mikrogram budesonidden oluşan ölçülü bir doza karşılık gelir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon, süspansiyon.
Beyaz süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BREZTRI AEROSPHERE, orta ila şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan ve inhale kortikosteroid ve uzun etkili bir beta2-agonisti veya uzun etkili bir beta2 agonisti ve uzun etkili bir muskarinik antagonist kombinasyonu ile yeterince tedavi edilmeyen erişkin hastalarda idame tedavisi olarak endikedir (semptomların kontrolü ve alevlenmelerin önlenmesi üzerindeki etkiler için bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ve maksimum doz, günde iki kez iki inhalasyondur (sabah iki inhalasyon ve akşam iki inhalasyon).

Eğer bir doz unutulursa, mümkün olan en kısa sürede alınmalı ve bir sonraki doz normal saatinde alınmalıdır. Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

BREZTRI AEROSPHERE inhalasyon yoluyla kullanılır.

Kullanma talimatları:

Tıbbi ürünün doğru şekilde uygulanmasını sağlamak için, hastaya bir doktor veya başka bir

sağlık mesleği mensubu tarafından inhalasyon cihazının nasıl doğru kullanılacağı gösterilmeli, hastanın inhalasyon tekniğinin yeterliliği de yine doktor ya da sağlık mesleği mensubu tarafından düzenli olarak kontrol edilmelidir. Hastaya Kullanma Talimatı'nı dikkatli bir şekilde okuması ve kullanma talimatında belirtilen talimatları takip etmesi tavsiye edilmelidir.

Not: Hastalara aşağıdakilerin öğretilmesi önemlidir:

- Folyo poşetin içindeki kurutucu madde paketin dışına sızmışsa, inhaler kullanılmamalıdır. En iyi sonuç için inhaler kullanımdan önce oda sıcaklığında olmalıdır.
- İnhaleri başlangıçta çalkayarak ve ilk kullanımdan önce dört kez veya inhaler yedi günden fazla kullanılmadığında, haftalık yıkamadan sonra veya düşürülmüşse iki kez havaya sıkarak kullanıma hazırlanmalıdır.
- Orofaringeal pamukçuk riskini en aza indirmek için dozu inhale ettikten sonra ağızlarını suyla çalkalamalıdır. Yutulmamalıdır.

BREZTRI AEROSPHERE püskürtüldüğünde, süspansiyondan bir hacim basınçlı kaptan dışarı çıkarılır. Hasta inhaleri püskürtürken aynı anda ağızlıktan nefes aldığında bu madde, solunan havayı solunum yollarına kadar takip edecektir.

İnhalasyon ile püskürtmeyi koordine etmekte zorlanan hastalar, tıbbi ürünün uygun şekilde uygulanmasını sağlamak için BREZTRI AEROSPHERE'i bir spacer ile kullanabilirler. BREZTRI AEROSPHERE, Aerochamber Plus Flow-Vu dahil olmak üzere spacer cihazlarla kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

BREZTRI AEROSPHERE, hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda da, ancak beklenen yararın potansiyel riskten fazla olması durumunda, önerilen dozda kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

BREZTRI AEROSPHERE, hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda da, ancak beklenen yararın potansiyel riskten fazla olması durumunda, önerilen dozda kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BREZTRI AEROSPHERE'in KOAH endikasyonu için çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı) ilgili kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

BREZTRI AEROSPHERE, glikopironyum bromüre, formoterol fumarat dihidrata, budesonide veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut kullanım için değildir.

Bu tıbbi ürün, akut bronkospazm epizodlarının tedavisi için, yani bir kurtarma tedavisi olarak endike değildir.

Paradoksal bronkospazm

Formoterol/glikopironyum/budesonid uygulaması, dozlamadan sonra ani hırıltı ve nefes darlığı ile görülen paradoksal bronkospazma neden olabilir ve yaşamı tehdit edebilir. Paradoksal bronkospazm meydana gelirse, bu tıbbi ürünle tedavi derhal kesilmelidir. Hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Hastalığın kötüleşmesi

Bu tıbbi ürünle tedavinin aniden kesilmemesi önerilir. Hastalar tedaviyi etkisiz bulursa, tedaviye devam etmeleri gerekir fakat tıbbi yardım alınmalıdır. Rahatlatıcı bronkodilatörlerin artan kullanımı, altta yatan durumun kötüleştiğini gösterir ve tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. KOAH semptomlarındaki ani ve progresif bozulma, potansiyel olarak yaşamı tehdit eder ve hasta acil tıbbi değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Glikopironyum ve formoterol dahil muskarinik reseptör antagonistleri ve sempatomimetiklerin uygulanmasından sonra kardiyak aritmiler (örn. atriyal fibrilasyon ve taşikardi) gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Bu tıbbi ürün, stabil olmayan iskemik kalp hastalığı, akut miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler ve şiddetli kalp yetmezliği gibi klinik olarak belirgin kontrolsüz ve ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

QTc aralığının konjenital veya tıbbi ürünlerle indüklenerek uzadığı (erkekler için QTc > 450 milisaniye veya kadınlar için > 470 milisaniye) bilinen veya şüphelenilen hastalar tedavi edilirken de dikkatli olunmalıdır.

Sistemik kortikosteroid etkileri

Herhangi bir inhale kortikosteroidle, özellikle de uzun süreler için reçete edilen yüksek dozlarda, sistemik etkiler meydana gelebilir. Bu etkilerin inhalasyon tedavisi ile ortaya çıkma olasılığı, oral kortikosteroidlere göre çok daha düşüktür. Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal supresyon, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom bulunur. Kemik yoğunluğu üzerindeki potansiyel etkiler, özellikle osteoporoz için eşlik eden risk faktörleri bulunan ve uzun süreyle yüksek dozlar alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Hasta bulanık görme gibi semptomlarla veya diğer görme bozuklukları ile başvurursa, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir görülen hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir göz doktoruna sevk edilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Oral tedaviden geçiş

Uzun bir süre adrenal fonksiyon bozukluğu riski altında kalabileceklerinden, oral steroidden

geçen hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine veya önerilen en yüksek inhale kortikosteroid dozunda uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyan hastalar da risk altında olabilir. Bu hastalar şiddetli strese maruz kaldıklarında adrenal yetmezlik belirti ve semptomları gösterebilirler. Stres veya elektif cerrahi dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid koruması düşünülmelidir.

KOAH'lı hastalarda pnömoni

İnhale kortikosteroid alan KOAH'lı hastalarda hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında bir artış gözlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinin de arttığına dair bazı kanıtlar vardır ancak bu, tüm çalışmalarda kesin olarak gösterilmemiştir.

İnhale kortikosteroid ürünleri arasında pnömoni riskinin büyüklüğünde sınıf içi farklılıklar için kesin bir klinik kanıt yoktur.

Bu tür enfeksiyonların klinik özellikleri KOAH alevlenmelerinin semptomlarıyla örtüştüğünden, doktorlar KOAH'lı hastalarda olası pnömoni gelişimine karşı dikkatli olmalıdır. KOAH'lı hastalarda pnömoni için risk faktörleri, halen sigara kullanıyor olmak, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve şiddetli KOAH'ı içerir.

Hipokalemi

β_2 -agonist tedavisine bağlı olarak ciddi olma potansiyeline sahip hipokalemi meydana gelebilir. Bu durumun advers kardiyovasküler etkilere neden olma potansiyeli vardır. Bu etki hipoksi tarafından güçlendirilebileceğinden, şiddetli KOAH'ta özellikle dikkatli olunması önerilir. Hipokalemi, ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemiyi indükleyebilen diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi ile de güçlendirilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Hiperglisemi

Yüksek dozlarda β_2 -adrenerjik agonistlerin solunması, plazma glukozunda artışlara neden olabilir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda tedavi sırasında kan şekeri, yerleşik kılavuzlar takip edilerek izlenmelidir.

Eşzamanlı hastalıklar

Bu tıbbi ürün tirotoksikozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikolinerjik aktivite

Antikolinerjik aktivitesi nedeniyle bu tıbbi ürün semptomatik prostat hiperplazisi, idrar retansiyonu veya dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar, akut dar açılı glokomun belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bu tıbbi ürünü kullanmayı bırakmaları ve bu belirti veya semptomlardan herhangi birinin gelişmesi durumunda derhal doktorlarıyla iletişime geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Bu tıbbi ürünün antikolinerjik içeren diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği

Glikopironyum ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atıldığından, diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olanlar da dahil olmak üzere şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak) olan hastalar, ancak beklenen yararın potansiyel riskten daha fazla olması halinde bu tıbbi ürünle tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Bu tıbbi ürün, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yalnızca beklenen yararın potansiyel riskten fazla olması durumunda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalar olası advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Bu tıbbi ürünle klinik ilaç-ilâç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır, ancak *in vitro* çalışmalara göre metabolik etkileşim potansiyelinin düşük olduğu düşünülmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Formoterol, terapötik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmez (bkz. Bölüm 5.2). Budesonid ve glikopironyum, terapötik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmez veya indüklemeyiz.

Budesonid metabolizmasına öncelikle CYP3A4 aracılık eder (bkz. Bölüm 5.2). Güçlü CYP3A inhibitörleri, örn. itrakonazol, ketokonazol, HIV proteaz inhibitörleri ve kobisistat içeren ürünler ile birlikte tedavinin, sistemik yan etki riskini artırması beklenir ve yararı, artan sistemik kortikosteroid advers reaksiyon riskinden ağır basmadığı sürece kullanılmamalıdır; kullanıldığı takdirde hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. Bu durum, kısa süreli (1-2 hafta) tedavi için sınırlı klinik öneme sahiptir.

Yüksek doz inhale budesonid için bu etkileşime ilişkin sınırlı veriler, günde bir kez 200 mg itrakonazolün inhale budesonid (1000 mikrogram tek doz) ile birlikte uygulanması durumunda plazma düzeylerinde (ortalama dört kat) belirgin artışların meydana gelebileceğini göstermektedir.

Glikopironyum esas olarak böbrek yolu ile elimine edildiğinden, böbrek atılım mekanizmalarını etkileyen tıbbi ürünlerle potansiyel olarak ilaç etkileşimi meydana gelebilir. *In vitro* olarak, glikopironyum, renal taşıyıcılar OCT2 ve MATE1/2K için bir substrattır. OCT2 ve MATE1'in bir prob inhibitörü olan simetidin, inhale glikopironyum dispoziyonu üzerindeki etkisi, simetidin, birlikte uygulanması nedeniyle toplam sistemik maruziyetinde %22 oranında sınırlı bir artış (EAA_{0-t}) ve renal klerensinde %23'lük hafif bir azalma göstermiştir.

Farmakodinamik etkileşimler

Diğer antimuskarinikler ve sempatomimetikler

Bu tıbbi ürünün diğer antikolinergik ve/veya uzun etkili β 2-adrenerjik agonist içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması araştırılmamıştır ve bilinen inhale muskarinik antagonist veya β 2-adrenerjik agonist advers reaksiyonlarını güçlendirebileceğinden önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.9).

Diğer beta-adrenerjik tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı potansiyel olarak aditif etkilere sahip olabilir; bu nedenle, formoterol ile birlikte diğer beta-adrenerjik tıbbi ürünler reçete edildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Tıbbi ürün kaynaklı hipokalemi

Olası başlangıç hipokalemi, ksantin türevleri, steroidler ve potasyum tutucu olmayan diüretikler dahil olmak üzere eş zamanlı tıbbi ürünler tarafından güçlendirilebilir (bkz. Bölüm 4.4). Hipokalemi, dijital glikozitleri ile tedavi edilen hastalarda aritmiye yatkınlığı artırabilir.

β-adrenerjik blokerler

β-adrenerjik blokerler (göz damlaları dahil) formoterolün etkisini zayıflatabilir veya inhibe edebilir. Beklenen fayda potansiyel riskten daha ağır basmadığı sürece, β-adrenerjik blokerlerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. β-adrenerjik blokerler gerekliyse, kardiyoselektif β-adrenerjik blokerler tercih edilir.

Diğer farmakodinamik etkileşimler

Kinidin, disopiramid, prokainamid, antihistaminikler, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazinler ile eş zamanlı tedavi QT aralığını uzatabilir ve ventriküler aritmi riskini artırabilir. Ek olarak, L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta2-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı bozabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özelliklere sahip tıbbi ürünler de dahil olmak üzere monoamin oksidaz inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi, hipertansif reaksiyonları hızlandırabilir.

Halojenli hidrokarbonlarla eş zamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski daha yüksektir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BREZTRI AEROSPHERE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut olmadığından veya sınırlı veri bulunduğundan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

BREZTRI AEROSPHERE'in gebe kadınlarda budesonid, glikopironyum ve formoterol kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı miktardadır.

Maruziyetin söz konusu olduğu 2.500'den fazla gebelikte inhale budesonid kullanımına ilişkin veriler, budesonid ile ilişkili teratojenik risk artışı olmadığını göstermektedir. İnsanlarda yapılan tek doz çalışmaları, çok küçük miktarlarda glikopironyumun plasenta bariyerini geçtiğini bulmuştur.

İnsan gebeliği veya emzirme döneminde itici norfluran (HFA134a) kullanımına ilişkin güvenlik sorunlarıyla ilgili herhangi bir deneyim veya kanıt yoktur. Bununla birlikte, HFA134a'nın hayvanlarda üreme fonksiyonu ve embriyofetal gelişim üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar, klinik olarak anlamlı herhangi bir advers etki ortaya koymamıştır.

Bu tıbbi ürünle herhangi bir hayvan üreme toksikolojisi çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle veriler, 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. Budesonidin sıçanlarda ve tavşanlarda glukokortikoidlerin bir sınıf etkisi olan embriyofetal toksisiteyi indüklediği gösterilmiştir. Çok yüksek dozlarda/sistemik maruziyet seviyelerinde, formoterol doğum ağırlığında ve doğum sonrası erken sağkalımda azalmanın yanı sıra implantasyon kayıplarına neden olurken, glikopironyum üreme üzerinde önemli bir etkiye sahip olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Bu tıbbi ürünün gebe kadınlara uygulanması, ancak anne için beklenen yararın fetüse yönelik potansiyel riskten daha fazla olması durumunda düşünülmelidir. BREZTRI AEROSPHERE

gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Klinik bir farmakoloji çalışması, inhale budesonidin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Ancak emzirilen bebek kan örneklerinde budesonid saptanmamıştır. Farmakokinetik parametrelere dayalı olarak, çocuktaki plazma konsantrasyonunun, annenin plazma konsantrasyonunun %0.17'sinden az olduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak, anneleri bu tıbbi ürünün terapötik dozlarını alan anne sütüyle beslenen çocuklarda budesonide bağlı herhangi bir etki beklenmemektedir. Glikopironyum veya formoterolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda glikopironyum ve formoterolün anne sütüne geçtiğine dair kanıtlar bildirilmiştir.

Bu tıbbi ürünün emziren kadınlara uygulanması, ancak anne için beklenen yararın çocuk için olası herhangi bir riskten daha fazla olması durumunda düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda yapılan çalışmalar fertilite üzerinde, sadece insandaki maksimum formoterol maruziyetinden daha yüksek doz seviyelerinde advers etkiler göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Budesonid ve glikopironyum ayrı ayrı, sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmamıştır. Önerilen dozda uygulanan bu tıbbi ürünün insanlarda fertiliteyi etkilemesi olası değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BREZTRI AEROSPHERE'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeyde etkisi vardır. Ancak baş dönmesi, araç veya makine kullanırken dikkate alınması gereken yaygın olmayan bir yan etkidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin genel özeti

Güvenlilik profili, kombinasyonun her bir bileşenine ilişkin kortikosteroid, antikolinergik ve β_2 -adrenerjik sınıf etkileri ile karakterize edilir. Bu tıbbi ürünü alan hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar pnömoni (%4.6), baş ağrısı (%2.7) ve idrar yolu enfeksiyonu (%2.7) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolandırılmış özeti

Advers reaksiyonların tablolandırılmış listesi, bu tıbbi ürünle yapılan klinik araştırmalardaki deneyime ve her bir bileşenle ilgili deneyime dayanmaktadır.

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

Tablo 1: Sıklığa ve sistem organ sınıfına (SOC) göre advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Tercih edilen terim	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Oral kandidiyaz Pnömoni	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık Anjiyoödem	Yaygın olmayan Bilinmiyor
Endokrin hastalıkları	Sistemik glukokortikosteroid etkilerinin belirtileri veya semptomları, örn. adrenal bezin hipofonksiyonu	Çok seyrek

Sistem Organ Sınıfı	Tercih edilen terim	Sıklık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperglisemi	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Endişe Uykusuzluk	Yaygın
	Depresyon Ajitasyon Huzursuzluk Sinirlilik	Yaygın olmayan
	Anormal davranış	Çok seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
	Sersemlik hali Tremor	Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Bulanık görme (bkz. bölüm 4.4) Katarakt Glokom	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon	Yaygın
	Angina pectoris Taşikardi Kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller)	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Disfoni Öksürük	Yaygın
	Boğaz tahrişi Bronkospazm	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Morarma	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları	Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın
	İdrar retansiyonu	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan

Seçilmiş advers reaksiyon ile ilgili açıklama

Pnömoni

KRONOS, %26'sı çalışmaya başlamadan önceki yıl içinde bir KOAH alevlenmesi yaşamış orta ila çok şiddetli KOAH'lı toplam 1896 hastada yapılan 24 haftalık bir çalışmadır (bronkodilatör sonrası ortalama tarama FEV₁ öngörülenin %50'si, standart sapma [SS] %14). 24 haftaya kadar bildirilen doğrulanmış pnömoni olaylarının insidansı BREZTRI AEROSPHERE (n=639) için %1.9 (12 hasta), formoterol fumarat dihidrat/glikopironyum (FOR/GLY) MDI 5/7.2 mikrogram (n=625) için %1.6 (10 hasta), formoterol fumarat dihidrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram (n=314) için %1.9 (6 hasta) ve açık etiketli formoterol fumarat dihidrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogram (n=318) için %1.3 (4 hasta)

bulunmuştur. KRONOS'ta BREZTRI AEROSPHERE ile ölümcül pnömoni vakası olmamıştır. ETHOS, orta ila çok şiddetli KOAH'lı ve önceki 12 ay içinde orta veya şiddetli alevlenme öyküsü olan toplam 8529 hastada (güvenlilik popülasyonunda) yapılan 52 haftalık bir çalışmadır (ortalama bronkodilatör sonrası tarama FEV₁ öngörülenin %43'ü, SS %10). Doğrulanmış pnömoni insidansı BREZTRI AEROSPHERE (n=2144) için %4.2 (90 hasta), formoterol fumarat dihidrat/glikopironyum/budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7.2/80 mikrogram (n=2124) için %3.5 (75 hasta), FOR/GLY MDI 5/7.2 mikrogram (n=2125) için %2.3 (48 hasta) ve FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram (n=2136) için %4.5 (96 hasta) olmuştur. ETHOS'ta, çalışmanın tedavi fazında beş ölümcül pnömoni vakası olmuştur (FOR/GLY/BUD MDI 5/7.2/80 tedavisinde iki, FOR/GLY MDI tedavisinde üç ve BREZTRI AEROSPHERE tedavisinde sıfır).

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

Doz aşımı, abartılı antikolinergik ve/veya β_2 -adrenerjik belirti ve semptomlara yol açabilir; en sık görülenleri bulanık görme, ağız kuruluğu, mide bulantısı, kas spazmı, titreme, baş ağrısı, çarpıntı ve sistolik hipertansiyondur. Kronik olarak aşırı dozlarda kullanıldığında sistemik glukokortikosteroid etkileri görülebilir.

Bu tıbbi ürün ile aşırı doz için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, hasta gerektiğinde uygun izlem ile birlikte destekleyici olarak tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar; kortikosteroidlerle üçlü kombinasyonlar dahil antikolinergiklerle kombinasyon halinde adrenerjikler

ATC kodu: R03AL11

Etki mekanizması

BREZTRI AEROSPHERE budesonid, bir glukokortikosteroid ve iki bronkodilatör içerir: uzun etkili bir muskarinik antagonist (antikolinergik) olan glikopironyum ve uzun etkili bir β_2 -adrenerjik agonist olan formoterol.

Budesonid, inhale edildiğinde solunum yollarında hızlı (saatler içinde) ve doza bağlı bir anti-enflamatuvar etkiye sahip olan bir glukokortikosteroiddir.

Glikopironyum, genellikle antikolinergik olarak adlandırılan uzun etkili, muskarinik bir antagonisttir. Antikolinergik ilaçların ana hedefleri, solunum yollarında bulunan muskarinik reseptörlerdir. Hava yollarında düz kasta M3 reseptörünü inhibe ederek bronkodilatasyona yol açan farmakolojik etkiler gösterir. Antagonizma kompetitif ve geri dönüşlüdür. Metilkolin ve asetilkolin kaynaklı bronkokonstriktif etkilerin önlenmesi doza bağımlı olmuş ve 12 saatten fazla sürmüştür.

Formoterol, inhale edildiğinde geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronş düz

kasının hızlı ve uzun etkili gevşemesine neden olan seçici bir β_2 -adrenerjik agonisttir. Bronkodilatör etki doza bağlıdır ve inhalasyondan 1-3 dakika sonra etki başlar. Etki süresi, tek bir dozdan sonra en az 12 saattir.

Klinik etkililik

BREZTRI AEROSPHERE'in etkililiği ve güvenliliği, orta ila çok şiddetli KOAH'lı hastalardaki iki randomize, paralel grup çalışmasında değerlendirilmiştir: ETHOS ve KRONOS. Her iki çalışma da çok merkezli, çift kör çalışmalardır. Hastalar semptomatik olup taramadan en az 6 hafta önce iki veya daha fazla günlük idame tedavisi alırken KOAH Değerlendirme Testi (CAT) skoru ≥ 10 'dur.

ETHOS, günde iki kez iki BREZTRI AEROSPHERE, formoterol fumarat dihidrat/glikopironyum (FOR/GLY) MDI 5/7.2 mikrogram ile formoterol fumarat dihidrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram inhalasyonunu karşılaştıran 52 haftalık bir çalışmadır (N=8.588 randomize; %60 erkek, ortalama yaş 65). Hastalar orta ila çok şiddetli KOAH'a sahiptir (bronkodilatör sonrası $FEV_1 \geq \%25$ ila $<\%65$ tahmin edilen) ve taramadan önceki yıl içinde bir veya daha fazla orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi öyküsü olması gerekmiştir. Orta, şiddetli ve çok şiddetli KOAH'lı hastaların oranı sırasıyla %29, %61 ve %11'dir. Tüm gruplarda ortalama başlangıç FEV_1 değeri 1.021-1.066 mL'dir ve tarama sırasında ortalama bronkodilatör sonrası tahmin edilen FEV_1 yüzdesi %43 ve ortalama CAT skoru 19.6'dır. ETHOS çalışmasının birincil sonlanım noktası, FOR/GLY MDI ve FOR/BUD MDI ile karşılaştırıldığında BREZTRI AEROSPHERE için tedavi sırasında orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin oranı olmuştur.

KRONOS, günde iki kez iki BREZTRI AEROSPHERE, FOR/GLY MDI 5/7.2 mikrogram, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram ve açık etiketli aktif karşılaştırmacı formoterol fumarat dihidrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogramı karşılaştıran 24 haftalık bir çalışmadır (N=1.902 randomize; %71 erkek, ortalama yaş 65). Hastalar orta ila çok şiddetli KOAH'a sahiptir (bronkodilatör sonrası $FEV_1 \geq \%25$ ila $<\%80$ öngörülen). Orta, şiddetli ve çok şiddetli KOAH'lı hastaların oranı sırasıyla %49, %43 ve %8'dir. Tüm gruplarda ortalama başlangıç FEV_1 1.050-1,193 mL'dir ve tarama sırasında ortalama bronkodilatör sonrası beklenen FEV_1 yüzdesi %50'dir, hastaların %26'sından fazlası geçen yıl içinde bir veya daha fazla orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi öyküsü bildirmiştir ve ortalama CAT skoru 18.3'tür. Bir hasta alt grubunda 52 haftaya kadar tedavi için 28 haftalık bir uzatma olmuştur. KRONOS çalışmasının birincil sonlanım noktaları, FOR/BUD MDI ile karşılaştırıldığında BREZTRI AEROSPHERE için 24 hafta boyunca 0-4 saatte tedavi sırasında eğerinin altındaki FEV_1 alanı (FEV_1 EAA₀₋₄) ve FOR/GLY MDI ile karşılaştırıldığında BREZTRI AEROSPHERE için 24 hafta boyunca sabah doz öncesi dip FEV_1 'de başlangıca göre tedavi sırasındaki değişiklik olmuştur.

Çalışmaya girişte, ETHOS ve KRONOS çalışmalarında bildirilen en yaygın KOAH ilaçları ICS+LABA+LAMA (sırasıyla %39, %27), ICS+LABA (sırasıyla %31, %38) ve LAMA+LABA'dır (sırasıyla %14, %20).

Alevlenmeler üzerindeki etkisi

Orta veya şiddetli alevlenmeler:

52 haftalık ETHOS çalışmasında, BREZTRI AEROSPHERE, tedavi sırasındaki yıllık orta/şiddetli alevlenme oranını FOR/GLY MDI ile karşılaştırıldığında %24 (%95 GA: 17, 31; $p<0.0001$) (oran; hasta yılı başına 1.08 karşı 1.42 olay) ve FOR/BUD MDI ile karşılaştırıldığında %13 (%95 GA: 5, 21; $p=0.0027$) (oran; hasta yılı başına 1.08'e karşı 1.24

olay) oranlarıyla önemli ölçüde azaltmıştır.

KRONOS'ta 24 hafta boyunca orta/şiddetli KOAH alevlenmelerinin yıllık oranlarında gözlemlenen faydalar, genel olarak ETHOS'ta gözlemlenenlerle tutarlıdır. FOR/GLY MDI ile karşılaştırıldığında iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlıdır ancak FOR/BUD MDI ve FOR/BUD TBH ile karşılaştırıldığında iyileşmeler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Şiddetli alevlenmeler (hastaneye yatış veya ölümlle sonuçlanan):

ETHOS'ta, BREZTRI AEROSPHERE, FOR/GLY MDI ile karşılaştırıldığında tedavi sırasındaki ciddi alevlenmelerin yıllık oranını sayısal olarak %16 (%95 GA: -3, 31; p=0.0944) azaltmış (oran; hasta yılı başına 0.13'e karşı 0.15 olay) ve tedavi sırasındaki şiddetli alevlenmelerin yıllık oranını FOR/BUD MDI ile karşılaştırıldığında %20 (%95 GA: 3, 34; p=0.0221) oranında önemli ölçüde düşürmüştür (oran; hasta yılı başına 0.13'e karşı 0.16 olay).

Her iki çalışmada da orta, şiddetli ve çok şiddetli KOAH'lı hastalarda alevlenmelerde fayda gözlemlenmiştir.

Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler

ETHOS ve KRONOS'ta, FOR/GLY MDI ve FOR/BUD MDI ile karşılaştırıldığında BREZTRI AEROSPHERE tedavi sırasındaki akciğer fonksiyonunu (FEV₁) iyileştirmiştir (ETHOS için Tablo 2'ye ve KRONOS için Tablo 3'e bakınız). Her iki çalışmada da 24 haftalık tedavi süresi boyunca ve ETHOS'ta 52 hafta boyunca kalıcı bir etki söz konusu olmuştur.

Tablo 2: Akciğer fonksiyon analizleri - ETHOS (spirometrik alt çalışma)

	BREZTRI AEROSPHERE (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Tedavi farkı %95 GA	
				BREZTRI AEROSPHERE karşı FOR/GLY MDI	BREZTRI AEROSPHERE karşı FOR/BUD MDI
24 haftada dip FEV ₁ (mL), LS başlangıçtan ortalama değişiklik (SE)	129 (6.5)	86 (6.6)	53 (6.5)	43 mL (25, 60) p<0.0001	76 mL (58, 94) p<0.0001#
24 haftada FEV ₁ EAA ₀₋₄ ; LS başlangıçtan ortalama değişiklik (SE)	294 (6.3)	245 (6.3)	194 (6.3)	49 mL (31, 66) p<0.0001#	99 mL (82, 117) p<0.0001

p-değeri hiyerarşik test planında çokluk için düzeltilmemiştir.

LS = en küçük kareler, SE = standart hata, GA = güven aralıkları, N = Tedavi Amaçlı popülasyondaki sayı

Tablo 3: Akciğer fonksiyon analizleri – KRONOS

	BREZTRI AEROSPHER E (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Tedavi farkı %95 GA		
					BREZTRI AEROSPHER E karşı FOR/GLY MDI	BREZTRI AEROSPHERE karşı FOR/BUD MDI	BREZTRI AEROSPHERE karşı FOR/BUD TBH
24 haftada dip FEV ₁ (mL), LS başlangıçtan ortalama değişliklik (SE)	147 (6.5)	125 (6.6)	73 (9.2)	88 (9.1)	22 mL (4, 39) p=0.0139	74 mL (52, 95) p<0.0001	59 mL (38, 80) p<0.0001 [#]
24 haftada FEV ₁ EAA ₀₋₄ ; LS başlangıçtan ortalama değişliklik (SE)	305 (8.4)	288 (8.5)	201 (11.7)	214 (11.5)	16 mL (-6, 38) p=0.1448 [#]	104 mL (77, 131) p<0.0001	91 mL (64, 117) p<0.0001

p-değeri hiyerarşik test planında çokluk için düzeltilmemiştir.

LS = en küçük kareler, SE = standart hata, GA = güven aralıkları, N = Tedavi Amaçlı popülasyondaki sayı

Semptomlarda rahatlama

ETHOS'ta, başlangıç ortalama dispne skorları, tedavi grupları arasında 5.8 – 5.9 arasında değişmiştir. FOR/GLY MDI (0.40 birim; %95 GA: 0.24, 0.55; p<0.0001) ve FOR/BUD MDI (0.31 birim; %95 GA: 0.15, 0.46; p<0.0001) ile karşılaştırıldığında BREZTRI AEROSPHERE nefes darlığını önemli ölçüde iyileştirmiştir (24 hafta boyunca Geçiş Dispne İndeksi (TDI) odak skoru kullanılarak ölçülmüştür). İyileşmeler 52 hafta boyunca korunmuştur. KRONOS'ta, tedavi gruplarında başlangıç ortalama dispne skorları 6.3 – 6.5 arasında değişmiştir. BREZTRI AEROSPHERE, FOR/BUD TBH (0.46 birim; %95 GA: 0.16, 0.77; p=0.0031) ile karşılaştırıldığında 24 hafta boyunca nefes darlığını önemli ölçüde iyileştirmiştir. FOR/GLY MDI ve FOR/BUD MDI ile karşılaştırıldığında iyileştirmeler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

ETHOS'ta, BREZTRI AEROSPHERE, 24 hafta boyunca hastalığa özgü sağlık durumunu (St. George Solunum Anketi [SGRQ] toplam puanı ile değerlendirildiğinde) FOR/GLY MDI (iyileşme -1.62; %95 GA: -2.27, -0.97; p<0.0001) ve FOR/BUD MDI (iyileşme -1.38, %95 GA: -2.02, -0.73; p<0.0001) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileştirmiştir. İyileşmeler 52 hafta boyunca sürdürülmüştür. KRONOS'ta, FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI ve FOR/BUD TBH ile karşılaştırıldığında iyileştirmeler istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Kurtarma ilacı kullanımı

ETHOS'ta BREZTRI AEROSPHERE, FOR/GLY MDI (tedavi farkı -0.51 puf/gün; %95 GA: -0.68, -0.34; p<0.0001) ve FOR/GLY MDI ile karşılaştırıldığında 24 hafta boyunca tedavi sırasında kurtarma ilacı kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır. BUD MDI (tedavi farkı -0.37 puf/gün; %95 GA: -0.54 -0.20; p<0.0001). Azalmalar 52 hafta boyunca sürdürülmüştür.

KRONOS'ta FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI ve FOR/BUD TBH ile karşılaştırıldığında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Formoterol, glikopironyum ve budesonid kombinasyonunun inhalasyonunu takiben, her bir bileşenin farmakokinetiği, her bir etkin madde ayrı ayrı uygulandığında gözlenenlere benzer olmuştur.

Spacerin etkisi

Bu tıbbi ürünün sağlıklı gönüllülerde Aerochamber Plus Flow-Vu spacer ile birlikte kullanılması, budesonid ve glikopironyuma toplam sistemik maruziyeti (EAA_{0-t} ile ölçüldüğünde) sırasıyla %33 ve %55 arttırmış, formoterol maruziyetini ise değiştirmemiştir. Inhalasyon tekniği iyi olan hastalarda, spacer kullanımı ile sistemik maruziyet artmamıştır.

Emilim

Budesonid

Bu tıbbi ürünün KOAH'lı hastalarda inhale uygulamasını takiben, budesonid C_{maks} değeri 20 ila 40 dakika içinde ortaya çıkmıştır. Bu tıbbi ürünün yaklaşık 1 günlük tekrarlanan dozlamasından sonra kararlı duruma ulaşılır ve maruziyet derecesi, ilk dozdan sonra yaklaşık 1.3 kat daha fazladır.

Glikopironyum

Bu tıbbi ürünün KOAH'lı hastalarda inhale uygulamasını takiben glikopironyum C_{maks} değeri 6. dakikada ortaya çıkmıştır. Bu tıbbi ürünün yaklaşık 3 günlük tekrarlanan dozlamasından sonra kararlı duruma ulaşılır ve maruziyet derecesi, ilk dozdan sonrakinden yaklaşık 1.8 kat daha fazladır.

Formoterol

Bu tıbbi ürünün KOAH'lı hastalarda inhale uygulamasını takiben, formoterol C_{maks} değeri 40 ila 60 dakika içinde ortaya çıkmıştır. Bu tıbbi ürünle yaklaşık 2 gün tekrarlanan dozlamadan sonra kararlı duruma ulaşılır ve maruziyet derecesi, ilk dozdan sonra yaklaşık 1.4 kat daha fazladır.

Dağılım

Budesonid

Popülasyon farmakokinetiği analizi yoluyla, kararlı durumda tahmini budesonid görünür dağılım hacmi 1200 L'dir. Budesonid için plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık %90'dır.

Glikopironyum

Popülasyon farmakokinetiği analizi yoluyla, kararlı durumda tahmini glikopironyum görünür dağılım hacmi 5500 L'dir. 2-500 nmol/L'lik konsantrasyon aralığının üzerinde, glikopironyumun plazma protein bağlanması %43 ila %54 arasında değişmiştir.

Formoterol

Popülasyon farmakokinetiği analizi yoluyla, kararlı durumda tahmini formoterol görünür dağılım hacmi 2400 L'dir. 10-500 nmol/L'lik konsantrasyon aralığının üzerinde, formoterolün plazma protein bağlanması %46 ila %58 arasında değişmiştir.

Biyotransformasyon

Budesonid

Budesonid, karaciğerden düşük glukokortikosteroid aktivitesine sahip metabolitlere ilk geçişte geniş ölçüde (yaklaşık %90) biyotransformasyona uğrar. Ana metabolitler olan 6β-hidroksi-budesonid ve 16α-hidroksi-prednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi, budesonidin %1'inden azdır.

Glikopironyum

Literatür ve bir in vitro insan hepatosit çalışmasına dayanarak, metabolizma, glikopironyumun genel eliminasyonunda küçük bir rol oynamaktadır. CYP2D6'nın glikopironyum metabolizmasında rol oynayan baskın enzim olduğu bulunmuştur.

Formoterol

Formoterolün birincil metabolizması, doğrudan glukuronidasyon ve O-demetilasyon ve ardından inaktif metabolitlere konjugasyon yoluyla gerçekleşir. İkincil metabolik yollar, deformatasyon ve sülfat konjugasyonunu içerir. CYP2D6 ve CYP2C'nin O-demetilasyondan birincil olarak sorumlu olduğu belirlenmiştir.

Eliminasyon

Budesonid

Budesonid, esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından katalize edilen metabolizma yoluyla elimine edilir. Budesonidin metabolitleri olduğu gibi veya konjuge formda idrarla atılır. İdrarda sadece ihmal edilebilir miktarda değişmemiş budesonid tespit edilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi yoluyla elde edilen budesonidin etkin terminal eliminasyon yarı ömrü 5 saattir.

Glikopironyum

0.2 mg radyoaktif işaretli glikopironyum dozunun IV uygulamasından sonra, dozun %85'i dozdan 48 saat sonra idrarda tespit edilmiş ve ayrıca radyoaktivitenin bir kısmı safrada saptanmıştır. Popülasyon farmakokinetik analizi yoluyla elde edilen glikopironyumun etkin terminal eliminasyon yarı ömrü 15 saat olmuştur.

Formoterol

Formoterolün atılımı, radyoaktif işaretli formoterolün oral ve IV yollardan eş zamanlı olarak uygulanmasının ardından altı sağlıklı gönüllüde incelenmiştir. Bu çalışmada, ilaca bağlı radyoaktivitenin %62'si idrarla, %24'ü feçesle atılmıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizi yoluyla elde edilen formoterolün etkin terminal eliminasyon yarı ömrü 10 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken ve beden ağırlığı

Yaş, cinsiyet veya beden ağırlığının budesonid, glikopironyum ve formoterolün farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisine bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir. Sağlıklı Japon, Çinli ve Batılı gönüllüler arasında tüm bileşikler için toplam sistemik maruziyette (EAA) önemli farklılıklar bulunmamıştır. Diğer etnik kökenler veya ırklar için yetersiz farmakokinetik veri mevcuttur.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu tıbbi ürünle herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, gerek budesonid gerekse formoterol esas olarak hepatik

metabolizma yoluyla elimine edildiğinden, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyetin artması beklenebilir. Glikopironyum esas olarak sistemik dolaşımdan renal atılımla temizlenir ve bu nedenle karaciğer yetmezliğinin sistemik maruziyeti etkilemesi beklenmez.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin budesonid, glikopironyum ve formoterol farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliğinin 24 haftaya kadar budesonid, glikopironyum ve formoterol maruziyeti üzerindeki etkisi bir popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 31-192 mL/dk arasında değişerek orta dereceli böbrek yetmezliği ile böbrek yetmezliğinin olmayışı aralığını temsil etmiştir. Orta derecede böbrek bozukluğu (eGFR 45 mL/dk) olan KOAH'lı hastalarda sistemik maruziyetin simülasyonu (EAA₀₋₁₂), normal böbrek fonksiyonu olan (eGFR >90 mL/dk) KOAH'lı gönüllülere kıyasla glikopironyum için yaklaşık %68'lik bir artışa işaret etmektedir. Böbrek fonksiyonunun budesonid veya formoterol maruziyetini etkilemediği bulunmuştur. Hem düşük vücut ağırlığı hem de orta-şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan KOAH'lı gönüllülerde, glikopironyuma sistemik maruziyet yaklaşık iki katı olabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi açısından budesonid, glikopironyum ve formoterol kombinasyonu ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Hayvan üreme çalışmalarında, budesonid gibi glukokortikosteroidlerin malformasyonları (yarık damak, iskelet malformasyonları) indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu hayvan deneyi sonuçları, insanlarda önerilen dozlarda anlamlı değildir (bkz. Bölüm 4.6). Budesonid farelerde tümörojenik potansiyel göstermemiştir. Sıçanlarda, uzun süreli kortikosteroidlere maruziyetin sıçanlarda bir sınıf etkisi olduğu düşünülen hepatoselüler tümörlerin insidansında artış gözlenmiştir.

Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda fertilitenin hafifçe azaldığını ve klinik kullanım sırasında ulaşılanlardan çok daha yüksek sistemik maruziyetlerde implantasyon kayıplarının yanı sıra doğum sonrası erken dönemde sağkalım ve doğum ağırlığında azalmanın olduğunu göstermiştir. Formoterol ile tedavi edilen sıçanlarda ve farelerde uterus leiomyomlarının insidansında hafif bir artış gözlenmiştir; bu, yüksek dozlarda β 2-adrenoreseptör agonistlerine uzun süre maruz kaldıktan sonra kemirgenlerde sınıf etkisi olarak kabul edilen bir etkidir.

Glikopironyum ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, klinik kullanım sırasında ulaşılanlardan çok daha yüksek sistemik maruziyette süten kesilmeden önce sıçan ve tavşan fetal ağırlıklarının azaldığını ve sıçan yavrularında düşük vücut ağırlığında artış olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda ve farelerde karsinojenisite kanıtı görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA-134a

1,2-distearoil-sn-glisero-3-fosfokolin

Kalsiyum klorür dihidrat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Poşet açıldıktan sonra 3 ay içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

50°C'den yüksek sıcaklıklara maruz bırakmayınız. Basıncılı kabı delmeyiniz. Kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BREZTRI AEROSPHERE, kaplamalı bir alüminyum tüp, sarı bir plastik aktüatör ve gri plastik toz kapağı takılı beyaz ağızlık ve bir doz göstergesi içeren, basınçlı bir ölçülü doz inhaleridir. Her bir inhale, bir kurutucu poşeti içeren bir folyo laminat poşet içinde ayrı ayrı ambalajlanır ve bir karton kutuya yerleştirilir.

Her bir inhale 120 püskürtme sağlar.

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”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Şişli / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2026/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ