

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROPİTAL 18/2 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Tiotropium bromür anhidrus*	21,7 mcg
Karmoterol hidroklorür**	2,2 mcg

*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer

**2 mcg Karmoterol'e eşdeğer

Yardımcı madde:

Laktoz	12,9761 mg
--------	------------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister

Blisterlenebilen alü folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amfizem ve kronik bronşit de dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve uzun süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

Erişkinler için önerilen dozu, günde bir kez bir inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde yapılmalıdır.

Önerilen doz aşılmamalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

ROPİTAL, sadece oral inhalasyon içindir.

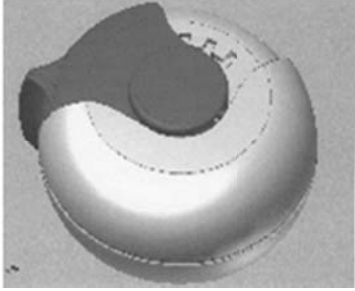
İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermelidir.

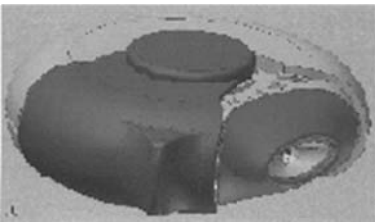
Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları**KAPALI**

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.

**AÇIK**

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazının üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazını kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

ROPİTAL İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda inhalasyon cihazını korur.

1. Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazının ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2. İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız, asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız, nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3. Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ROPİTAL'in içeriğindeki tiotropium böbrekleri bozuk olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. ROPİTAL'in içeriğindeki karmoterolün böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik veri mevcut değildir. Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tiotropium içeren ilaçların kullanımı yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

ROPİTAL'in içeriğindeki tiotropium karaciğerleri bozuk olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. ROPİTAL'in içeriğindeki karmoterolün karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) tiotropium ve karmoterolün kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu yaş grubunda ROPİTAL kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

ROPİTAL'in içeriğindeki tiotropium geriyatrik popülasyonda önerilen dozlarda kullanılabilir olmakla birlikte, ROPİTAL'in içeriğindeki karmoterolün geriyatrik popülasyonda kullanımına yönelik veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ROPİTAL tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropiuma ya da oksitropiuma, karmoterole ve/veya ürünün içeriğindeki yardımcı madde laktoza karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiotropium

ROPİTAL 18/2 mcg, günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

ROPİTAL uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinergik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceğinden, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden ROPİTAL bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dk) ROPİTAL kullanımı yakından izlenmelidir.

Hastalara, ROPİTAL'ın doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjunktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde gelişirse, ROPİTAL kullanımı durdurulmalı ve hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır. Miyotik göz damlalarının, etkili bir tedavi sağlamadıkları kabul edilmektedir.

ROPİTAL 18/2 mcg, günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

Karmoterol hidroklorür

ROPİTAL, uzun etkili bir beta₂-agonist olan karmoterol içerdiği için başka bir uzun etkili beta₂-agonist ile birlikte kullanılmamalıdır.

Günlük ROPİTAL dozu, önerilen maksimum dozu aşmamalıdır.

Hastalığın kötüleşmesi:

ROPİTAL, akut bronkospazm epizodlarının tedavisi için (yani kurtarma tedavisi olarak) endike değildir. ROPİTAL tedavisi sırasında KOAH'ta kötüleşme görülürse hastanın ve KOAH tedavi rejiminin tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Kardiyovasküler etkiler ve eşlik eden şartlar:

ROPİTAL kullanan hastalarda aşağıdaki durumların varlığında, özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere, özel dikkat ve denetleme gereklidir: İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler (özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok), şiddetli kardiyak dekompanseasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, tirotoksikoz, QT aralığında bilinen veya şüphelenilen uzama (QTc > 0.44 saniye; Bkz. Bölüm 4.5). Bu tür etkiler olursa tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Daha önceden kardiyak problemleri bulunan ve teofilin ile karmoterolü bir arada kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hiperglisemi:

ROPİTAL, beta₂ uyarıcı olan karmoterol içermektedir. Beta₂ uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda ROPİTAL tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi:

ROPİTAL, beta₂-agonist içerdiği için tedavi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı arttırabilir. Hipoksi ve birlikte uygulanan tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebileceğinden, şiddetli KOAH'lı hastalarda dikkatle kullanılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5). Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ihtimali akılda tutulmalıdır. Böyle bir durum görüldüğünde, ROPİTAL tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Laktoz uyarısı

ROPİTAL yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. 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

Tiotropium

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium bromür, KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ile beraber, ilaç etkileşimine yönelik klinik bulgular görülmeksizin kullanılmıştır; sempatomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.

İki klinik araştırmadan, tiotropiumun diğer antikolinergik ilaçlar ile birlikte uygulanmasına yönelik sınırlı bilgiler elde edilmiştir. KOAH hastaları (n=64) ve sağlıklı gönüllülerde (n=35) kronik tiotropium uygulamasıyla birlikte akut tek doz ipratropium bromür uygulaması, advers olaylarda artış, vital bulgular ya da elektrokardiyografik bulgularda değişiklik ile ilişkili değildi. Ancak, antikolinergik ilaçların tiotropium ile birlikte kronik olarak uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Karmoterol hidroklorür

Diğer beta₂-agonistleri gibi karmoterol de; kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, makrolidler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar gibi ilaçlarla veya QTc aralığını uzattığı bilinen herhangi bir ilaçla birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçlar, adrenerjik agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlara ventriküler aritmi eşlik etme riski artar (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer sempatomimetik maddelerin birlikte verilmesi, ROPİTAL'in istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin karmoterolden kaynaklanan taşikardiyi arttırabilir.

Ksantin türevleri (örn, teofilin), steroidler (örn, prednizolon) veya diüretikler ile birlikte tedavi beta₂-agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4), bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Beta-adrenerjik blokörler (örn, propranolol) ROPİTAL'in etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden ROPİTAL zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokörler (timolol içeren göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

Karmoterol, beta-blokörlerin (beta₁-selektif) bradikardik etkisini azaltabilir.

Antikolinergik ilaçlar karmoterolün bronkodilatör etkisini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tibben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

ROPİTAL'in içeriğindeki tiotropium ile ilgili olarak, gebelik sırasında ilaç temasına yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişmeye yönelik direkt ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir.

ROPİTAL'in içeriğindeki karmoterol ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ROPİTAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bebeklerini emziren annelerde, ROPİTAL'in içeriğindeki tiotropium temasına yönelik klinik veri bulunmamaktadır. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir. ROPİTAL'in içeriğindeki karmoterolün anne sütüyle atılımı bilinmemekte olup, emziren kadınlarda bir çalışma bulunmamaktadır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ROPİTAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ROPİTAL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ROPİTAL'in içeriğindeki tiotropium ile tavşanlar ve sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir. ROPİTAL'in içeriğindeki karmoterolün üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ROPİTAL'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri bilinmemektedir. ROPİTAL kullanımı sırasında baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

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).

Tiotropium

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinerjik özelliklerine bağlanabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalardan ve ilacın onay sonrası kullanımı sırasında yapılan spontan bildirimlerden elde edilen verilerden belirlenmiştir. Klinik araştırma veritabanı, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 26 plasebo kontrollü klinik

araştırmada yer alan 9,149 tiotropium hastası ve bunlara ilişkin 11,958 kişi yılı tiotropium temasından oluşmaktadır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş d6nmesi, baş ağrısı, tat alma bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

G6z hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık g6rme

Seyrek: Glokom, g6z içi basıncında artış

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventrik6ler taşikardi, taşikardi, palpitasyonlar

Solunum, g6g6s bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Farenjit, disfoni, 6ks6r6k

Seyrek: Bronkospazm, burun kanaması, larenjit, sin6zıt

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Gastro6zofajiyal refl6 hastalığı, konstipasyon, orofarenjiyal kandidiyazis

Seyrek: İntestinal obstr6ksiyon (paralitik ileus dahil), gingivit, glossit, disfaji, stomatit, bulantı

Bilinmiyor: Diş 6r6mesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: D6k6nt6

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil), 6rtiker, kaşıntı, anjiyon6rotik 6dem

Bilinmiyor: Deri enfeksiyonu ve deri 6lseri, deride kuruluk

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Eklemlerde Őiřme

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar yapmada güçlük

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

Karmoterol hidroklorür

278 KOAH hastasında üç farklı karmoterol dozunun (1, 2 ve 4 mcg) etkinliğinin araştırıldığı 2 haftalık bir çalışmada daha düşük dozlara göre 4 mcg karmoterol dozu sinir sisteminde daha fazla advers olay (baş ağrısı ve tremor bildirilmiştir) ile ilişkili olmuştur. Daha düşük karmoterol dozları öksürük ve dispne ile ilişkili olmuştur. EKG bulguları, kan basıncı, serum potasyumu veya glukoz seviyelerinde plasebo ile kıyaslandığında anlamlı değişime yol açmamıştır.

Bununla birlikte karmoterol içeren ROPİTAL inhalasyonu ile diğer beta₂ adrenerjik uyarıcılarda gözlenen istenmeyen etkiler meydana gelebilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, ürtiker, anjiyonörotik ödem, kaşıntı, egzantem dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, uykusuzluk, baş dönmesi, tat alma duyusu bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, titreme, parestezi, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyonlar, iskemik kalp hastalığı, taşikardi, elektrokardiyogramda QT uzaması, anjina pektoris, atriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük, orofaringeal ağrı, rinore, solunum yolu konjesyonu, paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm, boğaz irritasyonu, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu, bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmı, miyalji, kas-iskelet ağrısı, kas krampları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipokalemi, diyabet ve hiperglisemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Periferik ödem, göğüs ağrısı, kalple bağlantılı olmayan göğüs ağrısı

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan basıncında artış (hipertansiyon dahil)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tiotropium

Yüksek dozlarda tiotropium, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 282 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinergik istenmeyen etki görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, günde bir kez 141 mg dozunda tekrarlı inhalasyonları izleyerek, ağız kuruluğu ile birlikte bilateral konjunktivit görülmüş ve bu durum tedavi halen sürmekte iken ortadan kaybolmuştur. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 36 mikrogram tiotropium dozları ile uygulanan çok dozlu bir çalışmada gözlenen tiotropiuma bağlanabilecek tek istenmeyen olay, ağız kuruluğu olmuştur.

Tiotropiumun oral yoldan alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

Karmoterol hidroklorür

Belirtiler:

Karmoterolün aşırı dozuna bağlı olarak beta₂-adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir: bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, sedasyon, palpasyonlar, taşikardi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, hipertansiyon.

Tedavi:

Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır.

Kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanılması düşünülebilir, fakat beta-adrenerjik blokör kullanımı bronkospazma neden olabileceğinden bu tedavi yalnızca doktor gözetimi altında ve çok dikkatli uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (Antikolinergikler [Tiotropium], Selektif Beta₂-Adrenoreseptör Agonisti [Karmoterol])

ATC kodu:

Tiotropium R03BB04

Karmoterol hidroklorür R03AC

Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M₁'den M₅'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M₃ reseptörlerinin inhibisyonu gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Antagonizmanın yarışmacı ve geri dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür.

Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M₃ reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenenden anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce kabul

edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M₂ reseptörlerinden ayrışması, M₃ reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda M₂'ye karşı M₃ için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt-tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

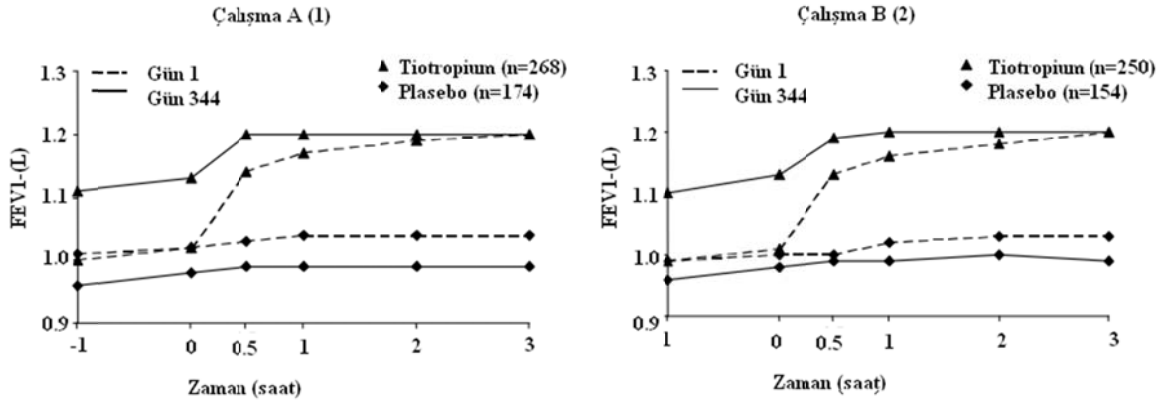
Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak bölgeye özgü (havayolları üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir.

Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium verilmişti) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki tane ise ipratropium kontrollü araştırmadan oluşuyordu.

Altı ay süreli araştırmalar, hem salmeterol hem de plasebo kontrollüydü. Bu çalışmalar akciğer fonksiyonları, dispne, KOAH'ta alevlenme değerlendirmelerini ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içeriyordu.

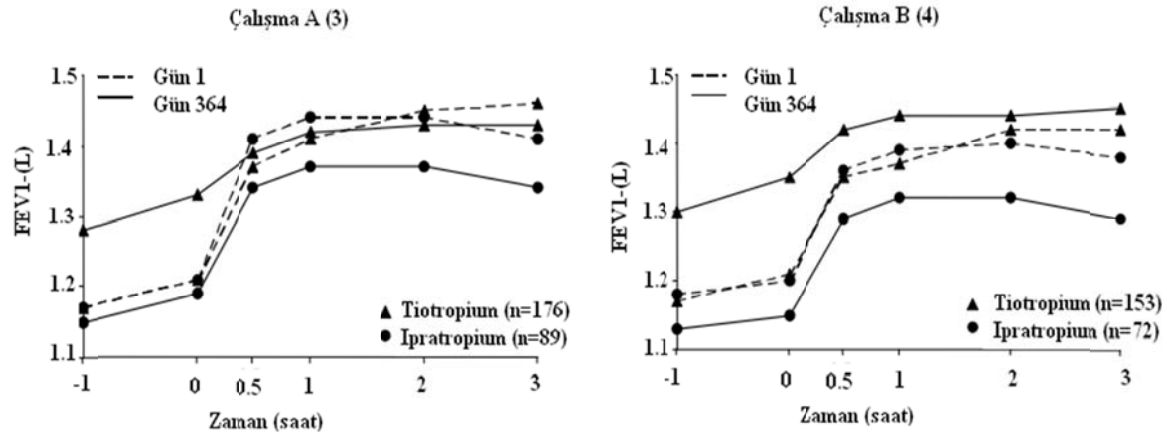
Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁ ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açtı ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı oldu. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başladı ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşıldı. Tiotropium sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirdi.

Akciğer fonksiyonlarında tiotropium ile görülen iyileşmeler, altı uzun dönemli çalışmada uygulama dönemleri boyunca sürekli oldu (Şekil 1-3). Bu iyileşmeler, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı oldu.



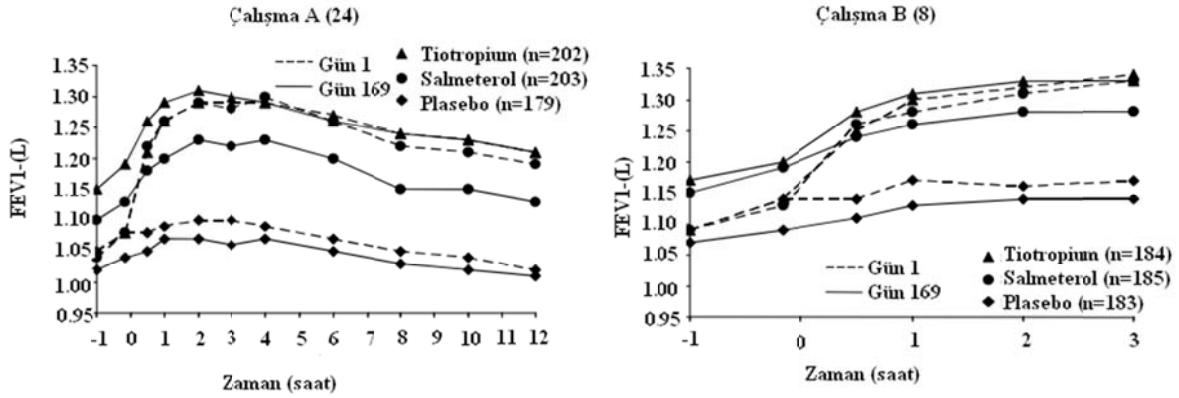
Şek. 1: Bir Yıl Süreli, Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, *Gün 1 ve Gün 344'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulanmasından önce ve sonra) Ortalama FEV₁ Düzeyleri

*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.



Şek. 2: Bir Yıl Süreli, İpratropium Kontrollü İki Araştırmada, *Gün 1 ve Gün 364'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulanmasından önce ve sonra) Ortalama FEV₁ Düzeyleri

*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.



Şek. 3: Altı Ay Süreli, Salmeterol ve Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, * Gün 1 ve Gün 169'da Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulamasından önce ve sonra) Ortalama FEV₁ Düzeyleri
*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Yüz beş kronik obstrüktif akciğer hastası üzerinde yürütülen bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropiumun sabah ya da akşamları uygulanmasından bağımsız olarak, bronkodilatasyonun 24 saatlik doz aralığı boyunca, plaseboya kıyasla kalıcı olduğu gösterilmiştir.

Bir yıla kadar sürelerle yürütülen KOAH araştırmalarında, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:

Tiotropium, dispneyi anlamlı derecede iyileştirdi (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

Tiotropium plaseboya kıyasla, KOAH'taki alevlenmelerin sayısını anlamlı derecede azalttı ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirdi.

Tiotropium, sağlığa ilişkin yaşam kalitesini, hastalığa özgü St. George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirdi. Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

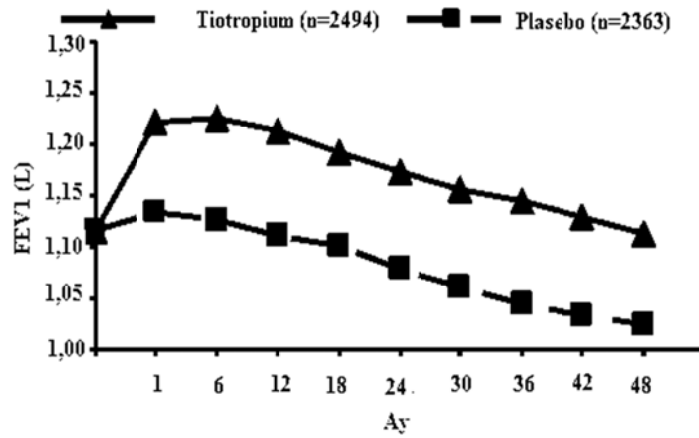
Bunlara ek olarak, bir yıl süreli plasebo kontrollü araştırmalarda tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azalttı ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirdi.

Dispnedeki iyileşmenin fonksiyonel aktiviteler üzerindeki etkisi, KOAH hastalarında randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki araştırmada incelenmiştir. Bu araştırmalarda tiotropium,

semptomların sınırladığı egzersiz toleransını, plaseboya kıyasla %19.7 ve %28.3 oranında arttırdı.

Elli üç sağlıklı gönüllüyü kapsayan ve spesifik olarak QT incelemesi amacıyla yürütülen bir çalışmada, 12 gün süreyle tiotropium 18 mcg ve 54 mcg (başka bir deyişle terapötik dozun üç katı), EKG'de QT aralıklarını uzatmadı.

5,993 hasta üzerinde yürütülen 4 yıllık bir araştırmada tiotropium ile FEV₁'de elde edilen iyileşmeler 4 yıl boyunca kalıcı oldu, ama FEV₁ değerlerinin yıllık azalma oranı etkilenmedi.



Şek. 4. Dört yıl boyunca tiotropium ve plasebo gruplarında sabah doz öncesi (çukur) FEV₁ değerleri. Randomizasyon sonrası tüm zaman noktaları için P<0.001.

Tedavi sırasında, ölüm riskinde %16 azalma vardı. Ölüm insidans oranı plasebo grubunda 100 hasta yılı başına 4.79, buna karşın tiotropium grubunda 100 hasta yılı başına 4.10 bulundu (olasılık oranı (tiotropium/plasebo) = 0.84, %95 GA = 0.73, 0.97). Tiotropium tedavisi solunum yetmezliği riskini %19 azalttı (100 hasta yılı başına 2.09'a karşı 1.68 olgu, göreceli risk (tiotropium/plasebo) = 0.81, %95 GA = 0.65, 1.00).

Karmoterol hidroklorür

Karmoterol çok uzun etkili yeni bir beta₂ agonisttir. Çok uzun etkili beta₂ agonistlerinin inhale kullanımı (örneğin karmoterol) bronkokonstriksiyonda yer alan mast hücrelerinin solunum yolu lümenine yakın olmasından dolayı oral kullanımına tercih edilmektedir. Karmoterol, beta₂-reseptörü için oldukça güçlü ve seçici bir beta₂ agonisttir (Karmoterol, beta₂-reseptörüne beta₁-

reseptörüne göre 53 kat daha fazla afinite göstermektedir). Amino yan zincirinde p-metoksifenil grubu ve karbostiril aromatik halkasında 8-hidroksil grubu bulunan, nonkatekol beta₂-adrenoseptör agonisti olan, hem formoterol hem de prokaterolden yapısal elemanlar taşıyan karmoterol, beta₂-adrenoseptöre çok sıkı bağlanmaktadır. Karmoterol hem *in vitro* hem de *in vivo* deneysel koşullarda hızlı etki başlangıcı ve uzun süreli etki göstermektedir. Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalarda karmoterolün formoterolden ve salmeterolden daha güçlü bir etkiye sahip olduğu ve kalp kasına göre bronşiyal kaslara 100 kat daha fazla seçicilik gösterdiği belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, amaçlanan organ olan akciğerde tutulur. Aşağıda açıklanan farmakokinetik verilerin çoğu, tedavi için önerilenden daha yüksek dozlar ile elde edilmiştir.

Sağlıklı genç gönüllüler tarafından kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Aynı nedenle besinlerin tiotropium absorpsiyonu üzerinde etkili olması beklenmemektedir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenmiştir.

Karmoterol hidroklorür

Karmoterolün tekrarlayan tedavi dozlarının ardından nonlineer birikiminin ihmal edilebilir olduğuna dair kanıt sağlanmıştır. İlginç şekilde hidrofloroalkan püskürtücü kullanılarak karmoterolün akciğerde birikimi nominal dozunun %41'ine ulaşılabilir. Hidrofloroalkan basınçlı dozimetre inhaler aerosolün partikül boyutunun küçük olması nedeniyle (0.8 µm) karmoterolün

akciğerde birikiminde sağlıklı bireyler, astımlı ve KOAH hastaları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmemiştir.

Dağılım:

Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçüldüğünde tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL idi ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azaldı. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL idi. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Tiotropium

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Bu durum, sağlıklı genç gönüllülerde bir doz intravenöz uygulamadan sonra %74 oranında değişmemiş maddenin idrarla atılmasıyla belirlenmiştir. Ester yapısındaki tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile parçalanarak, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyeniylglikolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler bir miktar ilacın (intravenöz uygulama sonrasında dozun %20'sinden azı), sitokrom P450'ye bağımlı oksidasyon ve daha sonrasında glutatyon konjügasyonu yoluyla, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize olduğunu düşündürmektedir. Bu enzimatik yol CYP450 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri olan kinidin, ketokonazol ve gestoden ile inhibe edilebilir. Böylelikle CYP450 2D6 ve 3A4, dozun küçük bir bölümünün eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadırlar. Tiotropium, supratherapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Karmoterol hidroklorür

Gerçekleştirilen çalışmalarda karmoterolün başlıca biyotransformasyon yolunun glukuronidasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar hem insan hem de sıçan akciğer ve karaciğer mikrozomlarında karmoterolün glukuronide dönüşümünün gerçekleştiğini ancak esas glukuronidasyonun karaciğerde meydana geldiğini göstermiştir. Mikrozom örneklerinde ve A549 hücrelerinde karmoterolün 2 ayrı glukuronidi saptanmıştır: fenolik ve benzilik glukuronid. İnsan karaciğer ve akciğer dokusunda bu detoksifikasyon yolunun ana metaboliti fenolik glukuroniddir. Farklı rekombinant insan UGT süperzomları ile karmoterolün *in vitro* inkübasyonu tüm esas UGT enzimlerinin karmoterolün glukuronide dönüşümünü sağlayabildiğini ve tüm izoformların benzilik glukuronid ile karşılaştırıldığında karmoterolü başlıca fenolik glukuronide metabolize ettiğini göstermiştir. UGT1A1, 1A6 ve 1A9 bu metabolik yolda en büyük role sahiptir.

Eliminasyon:

Tiotropium

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranındaydı. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun %14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. Tiotropiumun renal klerensi, kreatinin klerensini geçer; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tiotropium

Tiotropium, gerek intravenöz uygulama, gerekse kuru toz inhalasyonu sonrasında terapötik aralıkta doğrusal farmakokinetik gösterir.

Karmoterol hidroklorür

Sağlıklı gönüllüler ve astımlı hastalardan elde edilen bulgular karmoterol farmakokinetiğinin doz ile orantılı olduğunu göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Tiotropium

Böbrek yetmezliği:

Esas olarak renal ekskresyon ile atılan bütün diğer ilaçlar ile ortaklaşa özellik olarak, böbrek bozukluğu, hem intravenöz infüzyon, hem de kuru toz inhalasyonlarından sonra plazma ilaç konsantrasyonlarında yükselme ve renal ilaç klerensinde azalma ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda sıklıkla görülen hafif böbrek bozukluğu (CL_{CR} 50-80 mL/dk), tiotropium plazma konsantrasyonlarını hafifçe arttırdı (intravenöz infüzyon sonrasında $EAA_{0-4saat}$ değerinde %39 artış). Orta ile şiddetli böbrek bozukluğu ($CL_{CR} < 50$ mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlandı ($EAA_{0-4saat}$ değerinde %82 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulandı.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetersizliğinin tiotropium farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmemektedir. Tiotropium büyük çoğunlukla renal eliminasyon yoluyla (sağlıklı genç gönüllülerde %74) ve enzimatik olmayan basit ester parçalanmasıyla muskarinik reseptörlere bağlanmayan ürünlere ayrılarak vücuttan temizlenmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda tiotropium kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropiumun renal klerensinde bir azalma ile ilişkilidir (58 yaşından küçük KOAH hastalarında 326 mL/dk'dan, 70 yaşından büyük KOAH hastalarında 163 mL/dk'ya); bu durum böbrek fonksiyonunun azalmasıyla açıklanabilir. İnhalasyonu izleyerek idrarda tiotropium ekskresyonu %14'ten (sağlıklı genç gönüllüler), %7 civarına (KOAH'ı olan kişiler) azaldı; ancak KOAH'ı olan kişiler arasında plazma konsantrasyonları, kişiler-arası ve kişi-içi değişkenliğe göre karşılaştırıldığında, ilerleyen

yaş ile birlikte anlamlı bir değişiklik göstermedi (kuru toz inhalasyonu sonrasında EAA_{0-4saat} değerinde %43 artış).

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tiotropium

Fareler, sıçanlar ve köpeklerdeki akut inhalasyon ve oral toksisite düşüktü; bu nedenle insanlarda akut ilaç doz aşımından dolayı toksik etkiler pek mümkün değildir. Tek doz güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında, midriyazis, kalp hızında artış ve gastrointestinal geçiş zamanında uzama dahil olmak üzere, bir antikolinergik ilaçtan beklenen etkiler görülmüştür.

Sıçanlar, fareler ve köpeklerdeki tekrarlı doz çalışmalarının yan etkileri, tiotropiumun midriyazis, kalp hızında artış, konstipasyon, kilo almada azalma, tükürük ve lakrimal bez sekresyonlarında azalma gibi antikolinergik özelliklerine bağlıydı. Kaydedilen diğer önemli değişiklikler ise şunlardı; sıçanlarda rinit ve nazal kavite ile larinkste epitelyal değişiklikler ile kendisini gösteren, üst solunum yollarında hafif irritasyon; erkek sıçanların mesanelerinde proteinimsi birikmeler ile birlikte prostatit ve litiyazis, sıçanlarda akciğer ağırlığında artma ve köpeklerde kalp ağırlığında azalma.

Tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir.

Bir *in vivo* ve *in vitro* mutajenite tayin çalışmaları serisinde, tiotropium bromür monohidrat prokaryotlar ve ökaryotlarda gen mutasyonlarına, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda kromozomal harabiyete, ya da primer DNA hasarına neden olmamıştır.

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ROPİTAL 18/2 mcg, 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/196

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ