

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TUTAST® ARVOHALER® 18 mcg inhalasyon tozu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her inhalasyon dozu, 18 mikrogram tiotropium'a eşdeğer, 21,7 mikrogram tiotropium bromür içerir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz) 5,2783 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz

Turkuaz renkli kapak ve ağızlık, beyaz renkli ana gövde ve dozlama butonu, kalan doz sayısını gösteren doz sayacı ve beyaz renkli homojen toz içeren 30 veya 60 dozluk Al/Al blister stripten oluşan plastik cihaz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TUTAST ARVOHALER orta ve ağır KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgularında düzenli kullanıldığında atak sıklığını azaltmakta, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltebilmekte, ancak uzun dönemdeki FEV₁ düşüşünü değiştirmemektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ilaç sadece inhalasyon yolu ile kullanılmalıdır.

Erişkinler

Pozoloji ve uygulama sıklığı:

TUTAST ARVOHALER'in önerilen dozu, günde bir kez bir inhalasyon dozunun inhale edilmesidir. Önerilen dozdan daha fazla ilaç kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde yapılmalıdır.

Bu ilacın doğru şekilde kullanımını sağlamak için hasta, doktor veya diğer sağlık çalışanlarınca, bu inhaleri nasıl kullanması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

TUTAST ARVOHALER Kullanım Talimatları

ARVOHALER cihazı, doktorunuzun solunum sıkıntılarınız için reçete ettiği ilacı ağız yoluyla solumanız (inhale etmeniz) içindir.

TUTAST ARVOHALER'i kullanırken, doktorunuzun talimatlarını dikkatle izlemeyi unutmayınız. **ARVOHALER** ölçülü bir dozda hazırlanmış tozun inhalasyonu için özel olarak tasarlanmış bir inhalasyon cihazıdır.

Kullanılmamış bir ARVOHALER içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 30 veya 60 dozluk ilaç bulunur.

ARVOHALER'in alt kısmında yer alan doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İlaç miktarı azaldığında sizi uyarmak üzere 10 - 0 arasındaki rakamlar kırmızı renkte yazılmıştır. 30 dozluk ambalaj formunda blister içindeki ilacın bittiğini gösteren 0 rakamından sonra kırmızı bir şerit görülecektir. Bu kırmızı şerit cihazda ilaç kalmadığını belirtmektedir.

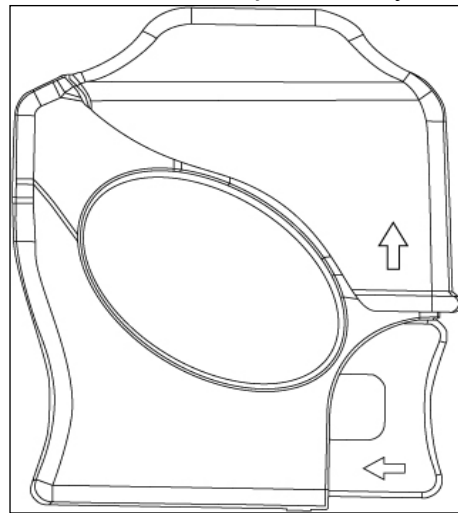
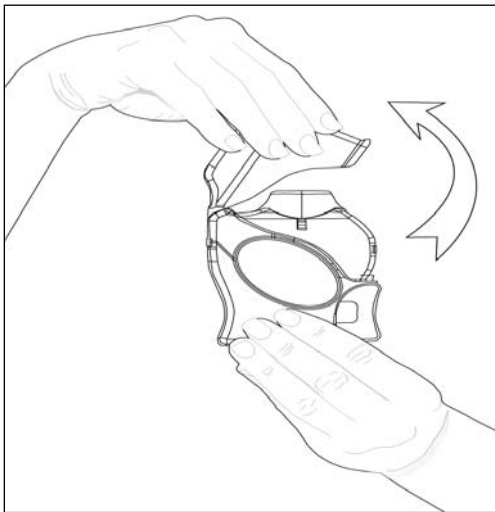
Aşağıda yer alan detaylı kullanma talimatında belirtildiği şekilde, öncelikle cihazın kapağı kaldırılıp, yan tarafındaki doz hazırlama butonuna basılarak kullanıma hazırlanır. Cihazın ağızlığı ağıza yerleştirilir. Tam bir inhalasyon sağlanabilmesi için cihazın ağızlığı, boşluk bırakılmayacak şekilde ağıza yerleştirilmelidir. Sonrasında doz inhale edilir. İnhalasyon sonrası cihazın kapağı sıkıca kapatılır. Cihazın kapağının kapatılması ile birlikte doz hazırlama butonu ilk konumuna otomatik olarak geri döner. Kapak kapalıyken doz hazırlama butonu kilitli konumda olacaktır.

İlacın alınması için ARVOHALER cihazının kullanımı aşağıdaki dört basamakta gösterilmiştir:

1. Cihaz kapağının açılması
2. Doz hazırlama butonuna basılması
3. İçine çekilmesi (inhale edilmesi)
4. Cihazın kapağının kapatılması

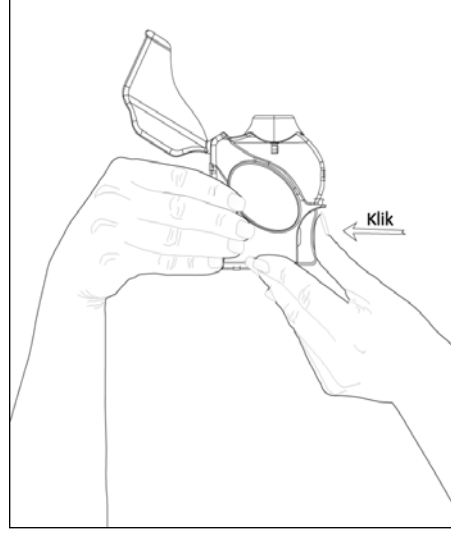
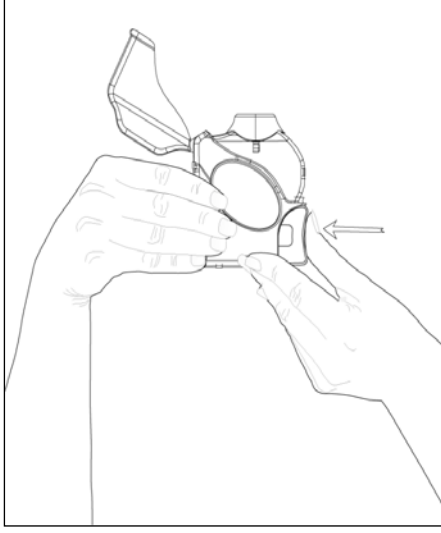
1. Cihaz kapağının açılması

ARVOHALER'i açmak için bir elinizle cihazı tutarken diğer eliniz ile kapağı ok yönünde kaldırınız. Cihazın kapağı kapalıyken doz hazırlama butonuna basmak için zorlamayınız.



2. Doz hazırlama butonuna basılması

ARVOHALER'i ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. Doz hazırlama butonuna bir "klik" sesi duyulana kadar basınız. ARVOHALER artık kullanıma hazırdır.



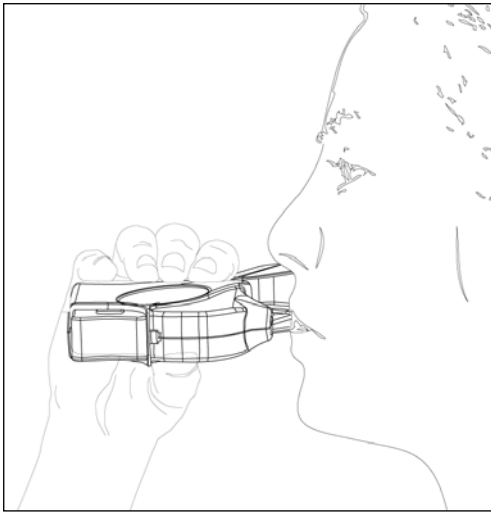
3. İçine çekilmesi (İnhale edilmesi)

İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.

- ARVOHALER'i ağızınızdan uzakta tutarak, nefesinizi verebildiğiniz kadar dışarı veriniz.

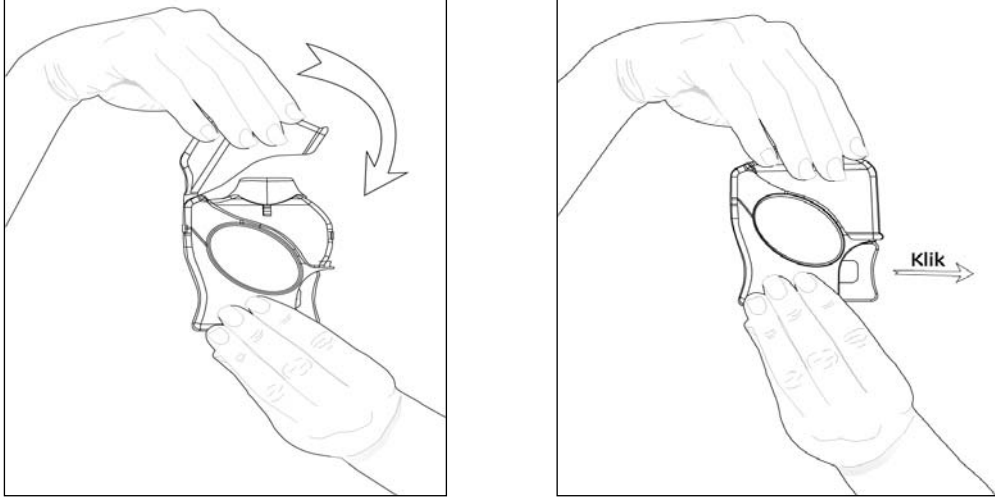
Unutmayınız - asla ARVOHALER'in içine nefes vermeyiniz.

- Ağızlığı boşluk kalmayacak şekilde ağızınıza yerleştiriniz. Kesintisiz bir şekilde derin bir nefes alınız. Nefesi burnunuzdan değil, ARVOHALER'in içinden alınız.
- İnhalasyon tamamlandıktan sonra ARVOHALER'i ağızınızdan uzaklaştırınız.
- Akciğerleriniz doluncaya kadar nefes alınız; nefesinizi sizi zorlamayacak bir süreyle tutunuz ve bu esnada ARVOHALER cihazını ağızınızdan çıkarınız. Daha sonra normal nefes alıp vermeye devam edebilirsiniz.



4. Cihazın kapağının kapatılması

ARVOHALER'i kapatmak için bir elinizle cihazı tutarken diğer eliniz ile kapağı sıkıca kapatınız. ARVOHALER kapağı kapatılınca bir "klik" sesi duyulur ve doz hazırlama butonu ilk konumuna otomatik olarak geri döner. Kapak kapalıyken doz hazırlama butonu kilitli konumda olacaktır.



Eğer doktorunuz tarafından iki inhalasyon dozu almanız tavsiye edildiyse, ilk inhalasyondan sonra ARVOHALER'in kapağını kapatarak yukarıda tarif edilen 1'den 4'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

Doz hazırlama butonuna basılıp doz inhale edilmeye hazır hale geldikten sonra mutlaka inhale edilmelidir. Doz inhale edilmediği takdirde haznede kalan ilaç, cihazın çalışma mekanizmasını bozarak sonraki dozların alınmasında probleme neden olacaktır.

ARVOHALER'i sudan ve nemli ortamlardan uzak tutunuz.

Cihaz kullanılmadığı zaman kapağını kapalı tutunuz.

ARVOHALER'in içine asla nefes vermeyiniz.

Doz hazırlama butonunu sadece ilacı almaya hazır olduğunuzda ve cihazın kapağı açıkken itiniz. Cihazın kapağı kapalıyken doz hazırlama butonuna basmak için zorlamayınız.

Doktorunuzun önerdiği dozdan fazla doz almayınız.

ARVOHALER'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar TUTAST ARVOHALER'i önerilen dozlarda kullanabilirler. Orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dk) TUTAST ARVOHALER kullanımı yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar TUTAST ARVOHALER'i önerilen dozlarda kullanabilirler. (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük hasta grubunda KOAH durumunda TUTAST ARVOHALER'in kullanım alanı yoktur.

Tiotropium'un kistik fibrozda, çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuda veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar TUTAST ARVOHALER'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3. Kontrendikasyonlar

TUTAST ARVOHALER, tiotropium bromüre, atropin veya türevlerine, örn. ipratropium ya da oksitropium veya bu ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 2 ve Bölüm 6.1; Yardımcı maddeler).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiotropium, günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatördür, akut bronkospazm epizotlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

Tiotropium 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 bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Tiotropium, son 6 ay içerisinde miyokard enfarktüs geçirmiş hastalarda; stabil olmayan veya yaşamı tehdit edici veya girişim gerektiren veya son 1 yıl içinde ilaç tedavisinde bir değişiklik gerektiren kardiyak aritmisi olan hastalarda; kalp yetmezliği (NYHA Sınıf III veya IV) nedeniyle son bir sene içerisinde hastanede tedavi gören hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve antikolinergik etki mekanizmasından etkilenebilirler.

Renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlı olarak plazma konsantrasyonu arttığı için, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dk) tiotropium, sadece beklenen yararlar potansiyel risklere göre daha üstünse kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süreli kullanımına ilişkin bir veri yoktur (bkz. bölüm 5.2).

Hastalara, TUTAST ARVOHALER'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Bu ilacın göze kaçması durumunda, dar-açılı glokomunun ortaya çıkabileceği veya kötüye gidebileceği, konjonktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, geçici bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Bu semptomların herhangi bir kombinasyonu gelişirse, hasta ilacı kesmeli ve hemen bir uzman hekime başvurmalıdır. Miyotik göz damlalarının, etkili bir tedavi sağlamadıkları kabul edilmektedir.

TUTAST ARVOHALER günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.9).

Antikolinergik ilaçlar ile gözlenen ağız kuruluğu, uzun dönemde diş çürümelerine sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium bromür inhalasyon tozu, 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.

Tiotropiumun diğer antikolinergik içeren ilaçlar ile birlikte uygulanması henüz çalışılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir.

Uzun etkili beta-agonistlerin veya inhale kortikosteroidlerin tiotropium maruziyetini değiştirmediği bulunmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

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 tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalara dayanan veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, klinik olarak ilgili dozlarda üreme toksisitesi açısından direkt veya indirekt zararlı etkilere işaret etmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Tiotropium, olası yararlar fetüs üzerindeki olası riske üstün olmadıkça, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Tiotropium bromürün insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir.

Bununla birlikte, TUTAST ARVOHALER emziren annelerde önerilmez. Tiotropium bromür uzun etkili bir maddedir. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceği veya TUTAST ARVOHALER tedavisine devam edilip edilmeyeceği kararı, emmenin bebeğe olan yararları ve TUTAST ARVOHALER tedavisinin anneye yararları birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Tiotropium için fertilite ile ilgili klinik veri yoktur. Tiotropium ile yürütölen bir klinik dışı çalışmada fertilite açısından, herhangi bir advers reaksiyon görölmemiştir (bkz. bölüm 5.3). 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.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı olaylarının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinergik özelliklerine bağlanabilir.

Advers reaksiyonların tablolü özeti

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları için belirlenen sıklıklar, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 28 plasebo kontrollü klinik araştırmaya ait havuzun tiotropium grubunda (9.647 hasta) gözlenen advers reaksiyonların ham (crude) insidans oranlarına (yani, tiotropiuma atfedilen olaylar) dayanmaktadır.

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şöyle tanımlanır:

Çok yaygın $\geq 1/10$; yaygın $\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$; yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ilâ $< 1/100$; seyrek $\geq 1/10.000$ ilâ $< 1/1.000$; çok seyrek $< 1/10.000$; Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil),
Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat alma bozuklukları
Seyrek: Uykusuzluk

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme
Seyrek: Glokom, göz içi basıncında artış

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon
Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpitasyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Farenjit, disfoni, öksürük
Seyrek: Bronkospazm, burun kanaması, larenjit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: Gastroözofajiyal reflü hastalığı, konstipasyon, orofarenjiyal kandidiyazis,
Seyrek: İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil), gingivitis, glossit, disfaji, stomatit, bulantı,
Bilinmiyor: Diş çürümesi

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü
Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem
Bilinmiyor: Deri enfeksiyonu ve deri ülseri, deride kuruluk

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Eklemlerde şişme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar yapmada güçlük
Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması:

Kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olarak gözlenen istenmeyen etkiler, hastaların yaklaşık %4'ünde ortaya çıkan ağız kuruluğu gibi antikolinergik etkilerdir. 28 klinik çalışmada, tiotropium ile tedavi edilen 9.647 hastanın 18'i (%0,2) ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

Antikolinergik etkilerle tutarlı ciddi istenmeyen etkiler arasında, glokom, konstipasyon paralitik ileus dahil intestinal obstrüksiyon ve idrar retansiyonu bulunur.

Diğer özel popülasyonlar

İlerleyen yaşla birlikte antikolinergik etkilerde artış görülebilir.

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

Yüksek dozlarda tiotropium, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinergik istenmeyen etki görülmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde 170 mikrogram doza kadar tiotropium bromürün 7 gün uygulanmasını takiben ağız kuruluğu dışında ilgili bir advers etki gözlenmemiştir. KOAH hastalarında yapılan çoklu

doz bir çalışmada 4 hafta boyunca günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür uygulanması ile önemli bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, günde bir kez 141 mg dozunda tekrarlı inhalasyonları izleyerek, ağız kuruluğu ile birlikte bilateral konjonktivit görülmüş ve bu durum tedavi halen sürmekte iken ortadan kaybolmuştur. KOAH'lı 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.

Tiotropium tozlarının oral yoldan yanlışlıkla alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstruktif akciğer hastalıkları için diğer ilaçlar, inhalerler, Antikolinergikler

ATC kodu: R03BB04

Etki mekanizması

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir muskarinik reseptör antagonistidir. Tiotropium bromür, bronşiyal düz kaslarda bulunan muskarinik reseptörlere bağlanarak, parasempatik sinir uçlarından salıverilen asetilkolinin kolinerjik (bronkokonstrüktif) etkilerini inhibe eder. M₁'den M₅'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, M₃ reseptörlerini kompetitif ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek gevşeme sağlar. 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 gözlenen 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.

Farmakodinamik etkiler

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

M₂ reseptörlerinden ayrışma, M₃ reseptörlerindeki daha hızlıdır. Fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda (kinetik olarak kontrol edilmiş), M₃ reseptörleri için reseptör alt tip selektivitesinin M₂ reseptörlerinden fazla olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur

Kardiyak elektrofizyoloji

Elektrofizyoloji: QT için özel olarak tasarlanmış ve 53 sağlıklı gönüllüyü kapsayan bir çalışmada, 12 gün boyunca 18 mcg ve 54 mcg (yani, terapötik dozun 3 katı) tiotropium uygulanması, EKG'de QT intervalini anlamlı şekilde uzatmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik geliştirme programında 2.663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1.308'ine tiotropium bromür verilmiştir) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki ipratropium kontrollü araştırmadan oluşmuştur. Altı ay süreli araştırmalar hem salmeterol hem de plasebo kontrollüydü.. Bu çalışmalar, akciğer fonksiyonlarının, dispne, KOAH'ta alevlenme şeklindeki sağlıkla ilgili sonuçlanım ölçümlerinin ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içeriyordu.

Akciğer fonksiyonu

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 açmış ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı olmuştur. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başlanmış ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılmıştır. Tiotropium sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirmiştir. Tiotropium bromürün bronkodilatör etkisi, herhangi bir tolerans belirtisi olmaksızın, 1 yıl boyunca devam etmiştir.

105 KOAH hastasıyla yürütülen randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, sabah veya akşam uygulanmasından bağımsız olarak, 24 saat süreyle bronkodilatasyon etkisinin devam ettiği gösterilmiştir.

Uzun dönem klinik çalışmalar (6 ay ve 1 yıl)

Dispne, Egzersiz toleransı

Tiotropium bromür dispnede anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (Geçiş Dispne Endeksi (Transition Dyspnea Index) kullanılarak değerlendirilmiştir). Bu iyileşme tedavi dönemi boyunca devam etmiştir.

Dispnedeki iyileşmenin egzersiz toleransı üzerindeki etkisi, 433 orta şiddetli KOAH hastasında yürütülen, 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda 6 hafta süreli Tiotropium tedavisi, bisiklet ergometrisinin semptomlarla sınırlanan dayanıklılık süresini anlamlı oranda (plasebo ile karşılaştırıldığında, %75 maksimum çalışma kapasitesinde %19,7 (Çalışma A) ve %28,3 (Çalışma B) oranında) iyileştirmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

492 hastada yürütülen 9 ay süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada tiotropium bromür, St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire =SGRQ) total skoru ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirilmiştir. Tiotropium bromür ile tedavi edilen hastalardan SGRQ total skorunda anlamlı iyileşmeler (yani >4 birim) gösteren hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında, %10,9 daha yüksek bulunmuştur (Tiotropium bromür gruplarında %59,1'e karşı plasebo grubunda %48,2, p=0,029). Gruplar arasındaki ortalama farklılık 4,19 birimdir (p=0,001; güven aralığı: 1,69 – 6,68). SGRQ skoru alt alanlarındaki iyileşmeler "semptomlar" için 8,19 birim, "aktivite" için 3,91 birim ve "günlük yaşam üzerindeki etkileri" için 3,61 birimdir. Bu alt alanların tümündeki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlıdır.

KOAH alevlenmeleri

1.829 orta - şiddetli KOAH hastasını içeren bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, tiotropium bromür KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların oranında istatistiksel

olarak anlamlı bir azalma (%32,2'den %27,8'e) sağlamış ve alevlenme sayısında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde %19 oranında azaltmıştır (1,05 olay/maruziyet hasta yılından 0,85 olay/maruziyet hasta yılına). Ayrıca, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastaların oranı, tiotropium bromür grubunda %7 ve plasebo grubunda %9,5 olmuştur (p=0,056). KOAH nedeniyle hastaneye yatanların sayısı %30 oranında azalmıştır (0,25 olay/maruziyet hasta yılından 0,18 olay/maruziyet hasta yılına).

Önceki yıl içinde alevlenme öyküsü olan 7.376 KOAH hastasında 1 yıl süreli randomize, çift kör, çift sağır maskeleyen (double dummy), paralel gruplu çalışmada, günde bir kez 18 mikrogram tiotropium bromür tedavisi ile, günde iki kez 50 mikrogram salmeterol HFA pMDI tedavisinin, orta ve şiddetli alevlenmelerin insidansı üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır.

Tablo 1: Alevlenme sonlanım noktalarının özeti

Sonlanım noktası	Tiotropium bromür 18 mcg N=3707	Salmeterol 50 mcg (HFA pMDI) N= 3.669	Oran (%95 GA)	P değeri
İlk alevlenmeye kadar geçen zaman [†] (gün)	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
İlk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zaman [§]	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
≥1 alevlenme geçiren hasta, n (%) [*]	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
≥1 şiddetli (hastaneye yatma) alevlenme geçiren hasta, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

[†] Zaman (gün) hastaların ilk çeyreğini refere eder. Zamana karşı olay analizleri Cox orantılı tehlike regresyon modeli kullanılarak merkez (havuzlanmış) ve kovaryant olarak tedavi ile yapılmıştır; oran, tehlike oranını refere eder.

[§] Zamana karşı olay analizleri, Cox orantılı tehlike regresyon modeli kullanılarak merkez (havuzlanmış) ve kovaryant olarak tedavi ile yapılmıştır; oran, tehlike oranını refere eder. Hastaların ilk çeyreği için zaman (gün) hesaplanamaz, çünkü şiddetli alevlenme yaşayan hastaların oranı çok düşüktür.

^{*} Olay yaşayan hastaların sayısı havuzlanmış merkezle tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak analiz edilmiştir; oran risk oranını işaret eder.

Salmeterol ile karşılaştırıldığında tiotropium bromürün ilk alevlenmeye kadar geçen zamanı uzatmış (187 güne karşı 145 gün), riskte %17 oranında düşme sağlamıştır (tehlike oranı, 0,83; güven aralığı %95 (GA), 0,77 – 0,90; p<0,001).

Tiotropium bromür aynı zamanda ilk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zamanı da uzatır (tehlike oranı 0,72; %95 GA 0,61-0,85; p<0,001).

Uzun dönemli klinik çalışmalar (1 yıldan uzun, 4 yıla kadar)

5.993 (3.006 hasta plasebo, 2.987 hasta tiotropium bromür almıştır) 4 yıl süreli randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, Tiotropium bromür ile elde edilen FEV₁ iyileşmesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 yıl süreyle tutarlı bir seyir izlemiştir. Tiotropium bromür grubunda, ≥45 ay tedaviyi tamamlayan hasta oranı plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (63,8'e karşı %55,4, p<0,001) FEV₁'deki azalmanın yıllık oranı Tiotropium bromür ile plasebo arasında benzerdi. Tedavi sırasında, ölüm riskinde %16 azalma mevcuttu. Ölüm insidans hızı plasebo grubunda 4,79/100 hasta yılına karşı tiotropium grubunda 4,10/100 hasta yılı bulunmuştur. (tehlike oranı (tiotropium/plasebo)= 0,84, %95 GA = 0,73, 0,97). Tiotropium ile tedavi respiratuvar yetmezlik (advers olay bildirimleri ile kaydedilmiştir.) riskini %19 oranında (2,09'a karşı 1,68 vaka /100 hasta yılı, rölatif risk (tiotropium/plasebo) = 0,81, %95 GA = 0,65, 0,999) düşürmüştür.

Tiotropium aktif kontrollü çalışma

Uzun süreli, geniş bir randomize, çift kör aktif kontrollü, gözlem süresi 3 yıla kadar uzayan çalışmada tiotropium inhalasyon tozunun ve inhalasyon çözeltilisinin etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır (5.694 hasta inhalasyon tozu, 5.711 hasta da inhalasyon çözeltisi almıştır). Primer sonlanım noktaları ilk KOAH alevlenmesine kadar geçen zaman, tüm nedenlere bağlı mortaliteye kadar geçen zaman ve bir alt çalışmada (906 hasta) çukur FEV₁'dir (dozlama öncesi)

İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen zaman, Tiotropium inhalasyon tozu ile inhalasyon çözeltilisinin çalışmasında sayısal olarak benzerdir (tehlike oranı (toz/çözelti)= 1,02, %95 GA = 0,97 – 1,08). İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen medyan gün sayısı, inhalasyon toz için 719 gün inhalasyon çözeltisi için 756 gündür.

Tiotropiumun inhalasyon tozu için bronkodilatör etkisi 120 hafta boyunca devam etmiştir ve inhalasyon çözeltisi ile benzerdir. İnhalasyon toz'a karşı çözelti için çukur FEV₁'deki ortalama fark 0,010 litredir (%95 GA, 0,018 – 0,038 L). İnhalasyon toz ile çözelti karşılaştırılan pazarlama sonrası TIOSPIR çalışmasında, vital durum takibini de içeren tüm nedenlere bağlı mortalite, çalışma sırasında inhalasyon toz ve çözelti için benzer bulunmuştur (tehlike oranı (inhalasyon toz/çözelti) 1,04, %95 GA 0,91- 1,19).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, KOAH ve kistik fibroz için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında tiotropium bromür ile yapılacak çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır. (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bkz. Bölüm 4.2)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium bromür, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium bromür, 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.

Emilim:

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 gastro-intestinal 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 5-7 dakika sonra gözlenmiştir.

Kararlı durumda doruk tiotropium düzeyleri KOAH hastalarında 12,9 pg/ml'dir ve çok kompartmanlı modele uygun olarak, hızla azalır. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları 1,71 pg/ml'dir.

İnhalasyon toz ile tiotropium inhalasyonunu takiben elde edilen sistemik maruziyet, inhalasyon çözeltisi ile inhale edilen tiotropium ile benzerdir.

Dağılım:

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. 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.

Biyotransformasyon:

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 ditiyenilglükolik 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 bromür, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Eliminasyon:

Tiotropiumun efektif yarılanma ömrü, KOAH hastalarında 27-45 gündür. 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). KOAH hastalarında kuru toz inhalasyonundan sonra kararlı duruma kadar üriner ekskresyon, 24 saat içinde, değişmemiş ilacın %7'sidir (1,3 mcg), 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 7. günde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Bkz. 4.2.

Geriyatrik popülasyon: Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropiumun renal klerensinde bir azalma ile ilişkili bulundu (<65 yaşındaki KOAH hastalarında 365 mL/dk iken \geq 65 yaşındaki KOAH hastalarında 271 mL/dk). Bu durum EEA_{0-6,ss} veya C_{maks,ss} değerlerinde ilişkili bir artış ile sonuçlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

KOAH hastalarında tiotropiumun inhalasyonla kararlı duruma kadar günde bir kez uygulamalarını takiben, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla (CL_{CR} >80 mL/dk) kıyaslandığında, hafif böbrek bozuklukları (CL_{CR} 50-80 mL/dk), hafifçe daha yüksek EAA_{0-6,ss} değerleri ile (%1.8-30 daha yüksek) sonuçlanmış, C_{maks,ss} değerleri ise benzer bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonları normal KOAH hastalarıyla kıyaslandığında, orta ile şiddetli böbrek bozukluğu (CL_{CR} <50 mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlanmış (EAA_{0-4saat} değerinde %82 artış ve C_{maks} değerinde %52 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulanmıştır.

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.

Japon KOAH hastaları:

Çalışmalar-arası karşılaştırmada, tiotropium inhalasyonunu takiben, kararlı durumda dozlamadan 10 dakika sonra, Japon hastalardaki ortalama doruk tiotropium konsantrasyonları, beyaz ırktan KOAH hastalarına göre, %20-70 daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, Japon hastalarda beyaz ırktan olanlara göre daha yüksek mortalite veya kardiyak risk sinyali saptanmamıştır. Diğer etnik orijinden ve ırktan kişilerle ilgili farmakokinetik veriler yetersizdir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

Doğrudan bir ilişki yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi için yürütülen konvansiyonel çalışmalarda gözlenen birçok etki, tiotropium bromürün antikolinergik özellikleriyle açıklanabilir. Tipik olarak hayvanlarda gıda tüketiminde azalma, vücut ağırlığı artışının inhibisyonu, ağız ve burunda kuruluk, lakrimasyonda ve tükürük salgısında azalma, midriyaz ve kalp atım hızında artma gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında

kaydedilen diğ er ilgili etkiler, sıç an ve farelerde rinit ve nazal boş luk ve larinkste epitelyal değ iş ikliklerle ortaya ç ı kan hafif solunum yolu irritasyonu ile sıç anlarda proteinli depozitlerle birlikte prostatit ve idrar torbasında taş oluş umudur.

Gebelik, embriyonal/fö tal geliş im, doğ um veya postnatal geliş im üzerindeki zararlı etkiler, sadece anneye toksik olan doz düzeylerinde gösterilmiştir. Tiotropium bromür, sıç anlar ve tavş anlarda teratojenik değ ildir. Sıç anlarda yürütö len genel bir üreme ve fertilit e ç alış mada, ilaç uygulanan ebeveynlerin veya yavrularının fertilit e veya ç iftleş me performansı üzerinde, hiçbir dozda, hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Solunum (irritasyon) ve ürogenital (prostatit) değ iş iklikler ve üreme toksisitesi, terapötik maruziyetin 5 katından daha yüksek lokal veya sistemik maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir. Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ç alış maları, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığ ır kaynaklı laktoz)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değ ildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığ ında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliğ i ve içeriğ i

30 veya 60 inhalasyon dozu iç eren ARVOHALER cihazı Alu/Alu folyo blister stripte ve karton kutu ambalaj

6.6. Beş eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğ er özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Atık Yönetimi Yönetmeliğ i" hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ARVEN İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adres: Balabandere Cd. İlaç Sanayi Sk. No:14

34460 İstinye-Sarıyer/İstanbul

Tel: 0 212 362 18 00

Fax: 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2016/641

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-