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 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
TİOPRESS NEUCLOUD 2,5 mcg/2,5 mcg inhalasyon çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin Madde:
Her bir püskürtme (puf) ile inhalerden alınan doz, etkin madde olarak 2,5 mcg Tiotropium'a eşdeğer 3,124 mcg Tiotropium Bromür Monohidrat ve 2,5 mcg Olodaterol'e eşdeğer 2,736 mcg Olodaterol Hidroklorür içerir.
İnhalerden alınan doz, ağızlık parçasından geçtikten sonra hastaya ulaşan miktardır.

Yardımcı Maddeler:
Her puf (püskürtme) 0,0011 mg benzalkonyum klorür ve 0,0011 mg disodyum edetat dihidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnhalasyon çözeltisi.

Berrak, renksiz inhalasyon çözeltisidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar

TİOPRESS NEUCLOUD, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda, semptomlarını rahatlatmak için idame bronkodilatör tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
Bu ilaç, sadece inhalasyon yoluyla kullanım için tasarlanmıştır. Kartuş, sadece NEUCLOUD inhaler içine yerleştirilerek kullanılabilir.

NEUCLOUD inhalerden püskürtülen iki puf, bir tedavi dozuna karşılık gelir.

Yetişkinler
Önerilen doz, günde bir kez, her gün aynı saatte olmak üzere, NEUCLOUD inhalerden iki puf olarak verilen 5 mcg tiotropium ve 5 mcg olodateroldür.

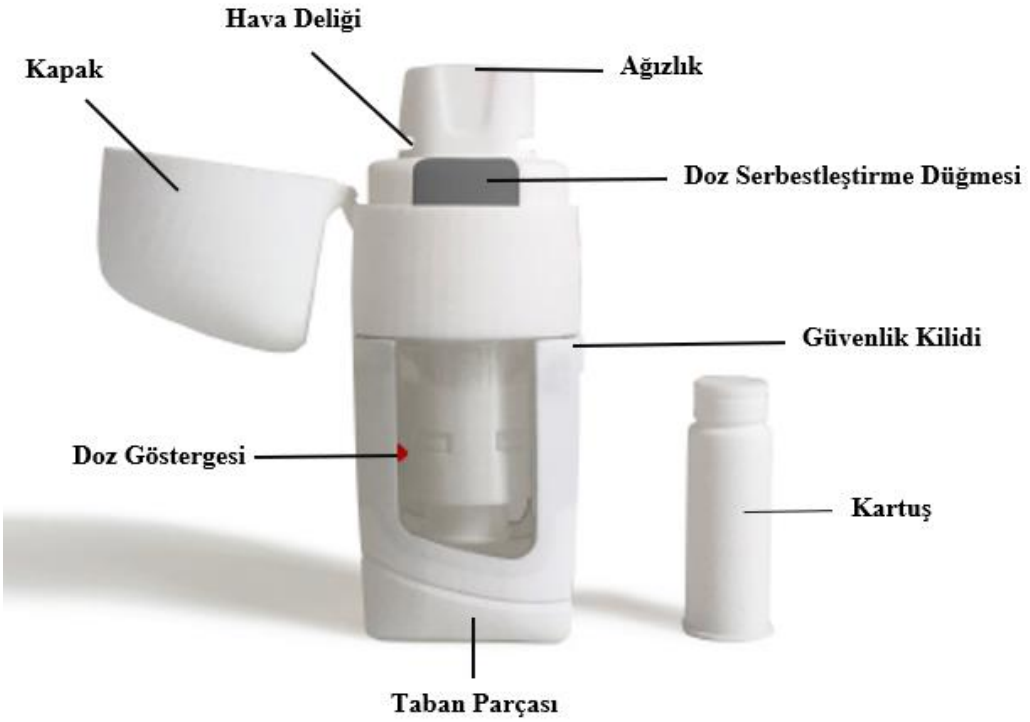
Önerilen doz aşılmamalıdır.

<u>TİOPRESS NEUCLOUD kullanımı ve bakımı – Hasta için kullanım talimatı</u>

Takdim

TİOPRESS NEUCLOUD (tiotropium bromür ve olodaterol)'u kullanmaya başlamadan önce Kullanma Talimatlarını okuyunuz.

TİOPRESS NEUCLOUD GÜNDE SADECE BİR KEZ kullanılır. Her kullanımda, İKİ PUF alınır.



- TİOPRESS NEUCLOUD 7 günden daha fazla kullanılmamışsa bir pufu zemine doğru püskürtünüz.
- TİOPRESS NEUCLOUD 21 günden daha fazla kullanılmamışsa 4 ila 6. basamaklarda verilen "ilk kullanım için hazırlanması" işlemlerini bir bulut görünceye dek tekrarlayınız. Sonra basamak 4 ila 6'yı üç kez daha tekrarlayınız.
- Saydam tabandaki delici iğneye dokunmayınız.

TİOPRESS NEUCLOUD'unuzun bakımı nasıl olmalıdır?

En az haftada bir kez, ağızlık parçasını ve içinde bulunan metal bölümünü sadece nemli bir bez ile temizleyiniz.

Ağızlık parçasındaki herhangi bir hafif renk değişimi, TİOPRESS NEUCLOUD inhalerinizin performansını etkilemez.

Gerektiğinde, TİOPRESS NEUCLOUD inhalerinizin dış kısmını nemli bir bez ile siliniz.

Ne zaman yeni bir TİOPRESS NEUCLOUD almalısınız?



- TİOPRESS NEUCLOUD inhalerinizi, önerilen şekilde (iki puf/günde bir kez) kullanıldığında 60 puf (30 tedavi dozu) içerir.
- Doz göstergesi ne kadar ilacın kaldığını yaklaşık olarak gösterir.
- Doz göstergesi kırmızı bölüme girdiğinde yeni bir reçete yazdırmalısınız; yaklaşık 7 günlük (14 puf) ilacınız kalmıştır.
- Doz göstergesi kırmızı ölçeğin sonuna geldiğinde TİOPRESS NEUCLOUD inhalerinizi otomatik olarak kilitlenir; daha fazla doz salınamaz. Bu durumda saydam taban daha fazla döndürülemez.
- İlk kullanımdan üç ay sonra, içindeki ilacın tamamı kullanılmamış olsa bile, TİOPRESS NEUCLOUD atılmalıdır.

İlk kullanım için hazırlanması:

1. Taban parçasını çekiniz • Kapağı kapalı tutunuz. • Diğer elinizle taban parçasını hafifçe çekerken güvenlik kilidine bastırınız.	

2. Kartuşun yerleştirilmesi • Kartuşun dar ucunu inhalatörün içine doğru itiniz. • İnhalatörü sert bir zemine koyunuz ve nazikçe tık sesi duyana dek bastırınız. • Kartuşu inhalere bir kez yerleştirdikten sonra, kartuşu çıkarmayınız.	
3. Zemin parçasının yerleştirilmesi • Zemin parçasını tekrar yerine yerleştiriniz. • "Tık" sesi gelinceye kadar saydam zemini itiniz. • Saydam zemini tekrar geri çıkarmayınız.	
4. Çevirme • Kapağı kapalı tutunuz. • Zemin parçasını etiket üzerindeki oklar yönünde tık edene dek çeviriniz (yarım tur).	

5. Açma • Tamamen açılacak şekilde kapağı yana kaydırınız.	
6. Püskürtme • İnhalatörü yere doğru tutunuz. • Doz serbestleştirme düğmesine basınız. • Kapağı kapatınız. • Bir bulut görünene dek 4 ila 6. Basamakları tekrarlayınız. • **Bir bulut göründükten sonra** 4 ila 6. Basamakları üç kez daha tekrarlayınız. Artık inhaleriniz kullanım için hazırdır. Bu basamaklar bulunan doz sayısını etkilemeyecektir. İnhaleriniz hazırlandıktan sonra 60 puf (30 tedavi dozu) içermektedir.	

Günlük Kullanım:

ÇEVİRME • Kapağı kapalı tutunuz. • Taban parçasını etiket üzerindeki okların yönünde çıt sesi duyana dek **ÇEVİRİNİZ** (yarım tur).	
AÇMA • Kapağı tamamen yana kaydırarak **AÇINIZ.**	
BASMA • Nefesinizi yavaşça ve tam olarak veriniz. Hava deliklerini kapatmadan dudaklarınızı ağızlığın çevresine kapatınız. İnhalatörünüzü boğazınızın arkasına doğru yönlendiriniz. • Ağzınızdan yavaş ve derin bir nefes alırken doz serbestleştirme düğmesine BASINIZ ve alabildiğiniz kadar yavaşça nefes almaya devam ediniz. • Nefesinizi 10 saniye ya da sizi zorlamayacak bir süre boyunca tutunuz.	

• Toplam iki doz almak için, **ÇEVİR, AÇ, BAS** işlemlerini tekrarlayınız. • İnhalatörünüzü tekrar kullanana dek kapağını kapatınız.	

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar, TİOPRESS NEUCLOUD'u önerilen dozda kullanabilir.

Pediyatrik popülasyon:
TİOPRESS NEUCLOUD'un bu endikasyonda pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) kullanımı yoktur.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
TİOPRESS NEUCLOUD bileşimindeki tiotropium, başlıca böbrekler yoluyla atılır. Olodaterol ise başlıca karaciğerde metabolize olur.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalar TİOPRESS NEUCLOUD'u önerilen dozda kullanabilir. Orta-şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatin klirensi ≤ 50 mL/dk) için 4.4 ve 5.2'ye bakınız.

TİOPRESS NEUCLOUD, olodaterol de içerir. Olodaterolün şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı hakkında deneyim sınırlıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalar TİOPRESS NEUCLOUD'u önerilen dozda kullanabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TİOPRESS NEUCLOUD kullanımına dair veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

TİOPRESS NEUCLOUD, tiotropium veya olodaterol veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

TİOPRESS NEUCLOUD ayrıca atropin veya türevlerine, örneğin ipratropium veya oksitropiuma, aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarılar ve önlemleri

Astım
Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

TİOPRESS NEUCLOUD astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez. TİOPRESS NEUCLOUD'un astım hastalığında kullanımının etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Akut bronkospazm
TİOPRESS NEUCLOUD kurtarma terapisi gibi akut bronkospazm epizotları için endike değildir.

Aşırı duyarlılık
Tüm ilaçlarda olduğu gibi, TİOPRESS NEUCLOUD uygulamasından hemen sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkabilir.

Paradoksikal bronkospazm
TİOPRESS NEUCLOUD, inhale edilen diğer ilaçlarla olduğu gibi, hayati tehdit yaratabilecek paradoksal bronkospazma neden olabilir. Paradoksal bronkospazm görülürse, TİOPRESS NEUCLOUD derhal kesilmeli ve alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Tiotropiuma bağlı antikolinerjik etkiler

Dar-açılı glokom, prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu
Tiotropium antikolinerjik etkisine bağlı olarak TİOPRESS NEUCLOUD, dar açılı glokom, prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Göz semptomları
Hastalar, püskürtmenin gözlerine gelmesini önlemek için uyarılmalıdır. Bu durumun, dar açılı glokomun presipitasyonu veya kötüleşmesi, gözde ağrı veya rahatsızlık, geçici bulanık görme, konjoktival konjesyon ve korneal ödemden kaynaklanan kızarmış gözlerle ilişkili görsel halolar veya renkli görüntülerle sonuçlanabileceği konusunda hastalar uyarılmalıdırlar. Eğer bu göz semptomlarının herhangi bir kombinasyonu gelişirse, hastalar TİOPRESS NEUCLOUD kullanımını kesip derhal bir uzman hekime danışmalıdırlar.

Diş çürükleri
Antikolinerjik tedavi ile gözlenen ağız kuruması, uzun dönemde diş çürükleri ile ilişkin olabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar
Tiotropium plazma konsantrasyonu orta – şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klirensi ≤ 50 mL/dk) azalmış böbrek fonksiyonuyla beraber artar. Bu nedenle TİOPRESS NEUCLOUD, sadece beklenen yarar potansiyel riskten ağır basarsa kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir uzun dönem deneyimi yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Kardiyovasküler etkiler

Tiotropium/olodaterol yumuşak buhar inhaler (soft mist inhaler; SMI) ile deneyim, önceki yıl içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş, stabil olmayan veya yaşamı tehdit eden kardiyak aritmisi olan, önceki yılda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılmış veya paroksismal taşikardi (>100 atım/dakika) tanısı almış hastalarda sınırlıdır. Çünkü bu hastalar klinik çalışmaların dışında tutulmuştur. Tiotropium/olodaterol SMI bu hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer beta$_2$ adrenerjik agonistler gibi, olodaterol bazı hastalarda, artmış kalp atım hızı, yükselmiş kan basıncı ve/veya diğer semptomlarla ortaya çıkan klinik açıdan önemli kardiyovasküler etkilere yol açabilir. Bu tür etkilerin ortaya çıkması durumunda tedavinin kesilmesi gerekebilir. Ek olarak, beta-adrenerjik agonistlerin, T dalgasında düzleşme ve ST segmenti çökmesi gibi elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri oluşturduğu bildirilmiştir; fakat bu gözlemlerin klinik önemi bilinmemektedir.

Kardiyovasküler hastalıkları, özellikle de iskemik kalp hastalığı, şiddetli kardiyak dekompensasyon, kardiyak aritmileri, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi, hipertansiyonu veya anevrizması olan hastalarda, konvülsif hastalıkları veya tirotoksikozu olan hastalarda, QT aralığı uzaması olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda (örneğin QT > 0,4 saniye) ve sempatomimetik aminlere olağan dışı şekilde cevap veren hastalarda, uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Hipokalemi
Beta$_2$-adrenerjik agonistler, bazı hastalarda belirgin hipokalemiye neden olabilir. Bu durum ise, advers kardiyovasküler etkilere yol açabilir. Serum potasyumundaki azalma, genellikle geçicidir, suplementasyon gerektirmez. Ağır KOAH'ı olan hastalarda hipokalemi, hipoksi ve eşlik eden tedaviyle potansiyalize olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu ise kardiyak aritmilere yatkınlığı artırabilir.

Hiperglisemi
Beta$_2$-adrenerjik agonistlerin yüksek dozlarda inhalasyonu, kan glikozunda artışa neden olabilir.

Anestezi
Halojenli hidrokarbon anesteziklerle anestezinin uygulanacağı bir operasyon geçirecek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu durumda, beta$_2$-adrenerjik bronkodilatörlerin kardiyak advers etkilerine yatkınlık artabilir.

TİOPRESS NEUCLOUD, herhangi bir diğer uzun etkili beta$_2$-adrenerjik agonistle birlikte kullanılmamalıdır.

Düzenli olarak (örneğin günde dört kez) kısa etkili bir $beta_2$-adrenerjik agonisti inhalasyonla alan hastalara, bu ilaçların sadece akut solunum semptomlarının semptomatik olarak rahatlatılması için kullanılması gerektiği öğretilmelidir.

TİOPRESS NEUCLOUD, günde bir kereden daha sık kullanılmamalıdır.

TİOPRESS NEUCLOUD, 0,0011 mg benzalkonyum klorüre (= önerilen günlük doz başına 0,0022 mg benzalkonyum klorür) karşı gelen 0,0022 mg benzalkonyum klorür çözeltisi içerir. Benzalkonyum klorür özellikle astımınız varsa hırıltılı solunuma veya solunum zorluklarına (bronkospazm) neden olabilir.

TİOPRESS NEUCLOUD her bir pufta 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiotropium/olodaterol SMI ve diğer ilaçlar arasında resmi bir *in vivo* ilaç etkileşim çalışması yapılmamasına rağmen, inhale tiotropium/olodaterol SMI, kısa etkili sempatomimetik bronkodilatörler ve inhale kortikosteroidler dahil olmak üzere diğer KOAH tıbbi ürünleriyle birlikte, ilaç etkileşimlerine dair klinik kanıt olmadan kullanılmıştır.

Antikolinerjik ajanlar
Bir TİOPRESS NEUCLOUD bileşeni olan tiotropium bromürün, diğer antikolinerjik içeren ilaçlarla birlikte verilmesi çalışılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir.

Adrenerjik ajanlar
Diğer adrenerjik ajanlarla birlikte kullanımı (tek başına veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) TİOPRESS NEUCLOUD'un istenmeyen etkilerini artırabilir.

Ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler
Ksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretiklerle birlikte tedavi, adrenerjik agonistlerin herhangi bir hipokalemik etkisini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Beta-blokörler
Beta-adrenerjik blokörler, olodaterolün etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Dikkatle uygulanmaları koşuluyla, kardiyoselektif beta-blokörler düşünülebilir.

MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, QTc intervalini uzattığı bilinen ilaçlar
Monoaminoksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar veya QTc intervalini uzattığı bilinen ilaçlar, TİOPRESS NEUCLOUD'un kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini artırabilir.

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri
CYP2C9'un model inhibitörü olarak kullanılan flukonazolle birlikte kullanımıyla yürütülen ilaç-ilaç etkileşmesi çalışmalarında olodaterole sistemik maruziyet üzerinde hiçbir ilgili etki gözlenmemiştir.

Potent bir P-glikoprotein ve CYP inhibitörü olan ketokonazolun birlikte verilmesi, olodaterole sistemik maruziyeti yaklaşık %70 artırmıştır. TİOPRESS NEUCLOUD'un doz ayarlaması gerekmez.

In vitro araştırmalar, olodaterolün klinik uygulamada ulaşılan plazma konsantrasyonlarında, CYP enzimlerini veya ilaç taşıyıcılarını inhibe etmediğini göstermiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

TİOPRESS NEUCLOUD'un doğum kontrol yöntemleri üzerinde etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Tiotropium

Tiotropiumun hamile kadınlarda kullanımına dair kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Yapılan preklinik çalışmalar, klinik açıdan uygun dozlarda üreme toksisitesi ile ilgili direkt ya da indirekt hiçbir zararlı etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Olodaterol
Olodaterol için maruz kalan gebelere dair klinik veri mevcut değildir. Olodaterol için yapılan preklinik çalışmalar, terapötik dozların yüksek katlarında beta adrenerjik agonistlere tipik etkiler ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3).

Koruyucu bir önlem olarak, TİOPRESS NEUCLOUD'un gebelik süresince kullanımından kaçınılmalıdır.

TİOPRESS NEUCLOUD'un bir bileşeni olan olodaterol, diğer $beta_2$-adrenerjik agonistler gibi, uterus düz kasındaki gevşetici etkisi nedeniyle doğumu inhibe edebilir.

Laktasyon dönemi
Tiotropium ve/veya olodaterole maruz kalan emziren kadınlardan gelen klinik veri bulunmamaktadır.

Tiotropium ve olodaterol için yapılan hayvan çalışmalarında emziren sıçanların sütünde bu maddeler ve/veya metabolitleri saptanmıştır. Ancak tiotropium ve/veya olodaterolün insan anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Bu nedenle beklenen yarar, bebekte oluşabilecek herhangi olası bir riske ağır basmadıkça, TİOPRESS NEUCLOUD emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Tiotropium ve olodaterol veya her iki bileşenin kombinasyonu için fertiliteye ilişkin klinik veri mevcut değildir. Ayrı ayrı bileşenler olan tiotropium ve olodaterolle yapılan preklinik çalışmalar, fertilite üzerine hiçbir advers etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Araç sürebilme ve makine kullanabilme üzerine etkilere dair hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Ancak, hastalar tiotropium/olodaterol SMI kullanımı ile baş dönmesi ve bulanık görme bildirildiğine dair uyarılmalıdır. Bu nedenle, araç ve makine kullanıldığında dikkatli olunması tavsiye edilir. Hastalarda böyle semptomlar ortaya çıkarsa, araç veya makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli işlerden kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profili özeti
Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin birçoğu, TİOPRESS NEUCLOUD bileşenleri olan tiotropium bromürün antikolinerjik özelliklerine veya olodaterolün $ß_2$-adrenerjik özelliklerine dayandırılabilir.

b. Advers reaksiyonların tablolu özeti
Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler için belirtilen sıklıklar, KOAH hastalarında yürütülen, 4 ve 52 hafta süreli tedavi periyodlarının uygulandığı 8 aktif veya plasebo kontrollü, paralel gruplu klinik çalışmaya ait havuzda, tiotropium 5 mcg/olodaterol 5 mcg doz grubunda (5646 hasta) gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının (yani, tiotropium/olodaterol SMI ile ilişkili olduğu düşünülen olaylar) ham (crude) insidans oranlarına dayanmaktadır.

Tiotropium/olodaterol SMI ile yapılan tüm klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına göre aşağıda gösterilmektedir.
Bu veriler, bireysel bileşenler için daha önce bildirilen advers reaksiyonları da kapsamaktadır.

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Listelenmiş advers ilaç reaksiyonları ve sıklıkları

Sistem Organ	**Advers reaksiyon**	**Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nazofarenjit	bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Dehidratasyon	bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	yaygın olmayan
	Uykusuzluk	seyrek

	Baş ağrısı	yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Bulanık görme	seyrek
	Glokom	bilinmiyor
	Göz içi basınçta artış	bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon	seyrek
	Taşikardi	yaygın olmayan
	Palpitasyonlar	seyrek
	Supraventriküler taşikardi	seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	seyrek
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük	yaygın olmayan
	Disfoni	yaygın olmayan
	Larenjit	seyrek
	Farenjit	seyrek
	Epistaksis	seyrek
	Bronkospazm	seyrek
	Sinüzit	yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Ağız kuruluğu	yaygın olmayan
	Konstipasyon	seyrek
	Orofarenjiyal kandidiyazis	seyrek
	Gingivit	seyrek
	Mide bulantısı	seyrek
	İntestinal obstrüksiyon Paralitik ileus	bilinmiyor
	Disfaji	bilinmiyor
	Gastroözofagiyal reflü hastalığı	bilinmiyor
	Glossit	bilinmiyor
	Stomatit	seyrek
	Diş çürüğü	bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Hipersensitivite	seyrek
	Anjiyoödem	seyrek
	Ürtiker	seyrek
	Kaşıntı	seyrek
	Anafilaktik reaksiyon	bilinmiyor

	Döküntü	seyrek
	Deri enfeksiyonu ve deri ülseri	bilinmiyor
	Deride kuruluk	bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	seyrek
	Sırt ağrısı[1]	seyrek
	Eklemlerde şişlik	seyrek
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	İdrar retansiyonu	seyrek
	İdrar yolu enfeksiyonu	seyrek
	Dizüri	seyrek

[1]Tiotropium/olodaterol SMI kullanımı ile bildirilmiş, ancak ayrı ayrı bileşenlerle bildirilmemiş istenmeyen etki

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

Tiotropium/olodaterol SMI kullanımı ile ortaya çıkan aşırı doz hakkında sınırlı bilgi vardır. Tiotropium/olodaterol SMI, KOAH hastalarında 5 mcg /10 mcg (tiotropium/olodaterol) doza kadar, sağlıklı gönüllülerde ise 10 mcg /40 mcg (tiotropium/olodaterol) doza kadar çalışılmış ve klinik önemi olan etkiler gözlemlenmiştir.

Aşırı doz durumunda, tiotropiumun aşırı antimuskarinik etkileri ve/veya olodaterolün aşırı $ß_2$ agonist etkileri görülebilir.

Semptomlar

Antikolinerjik tiotropium doz aşımı
Tiotropiumun yüksek dozları, antikolinerjik belirti ve semptomlara yol açabilir.

Sağlıklı gönüllülerde 340 mcg kadar tiotropium bromür tek dozunun inhalasyonunu takiben hiçbir sistemik antikolinerjik advers etki gözlenmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülere 14 gün süreyle 40 mcg kadar tiotropium inhalasyon çözelti uygulamasından sonra, 7. günden itibaren ortaya çıkan tükürük salgısında belirgin azalma dışında, ağız kuruluğu, boğazda kuruluk ve burun mukozasında kurumanın ötesinde, başka ilişkili bir advers etki gözlenmemiştir.

$ß_2$-adrenerjik olodaterol doz aşımı
Olodaterol doz aşımının, tipik $ß_2$-adrenerjik agonistlere ait etkilerin abartılmış semptomlarına yol açması beklenir (örneğin, miyokardiyal iskemi, hipertansiyon veya hipotansiyon, taşikardi,

aritmiler, palpitasyon, baş dönmesi, asabiyet, uykusuzluk, anksiyete, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu, kas spazmları, mide bulantısı, bitkinlik, halsizlik, hipokalemi, hiperglisemi ve metabolik asidoz).

Doz aşımının tedavisi
TİOPRESS NEUCLOUD ile tedavi kesilmelidir. Destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalarda hasta hastanede tedavi edilmelidir. Kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanımı düşünülebilir. Ancak, beta-blokör kullanımı bronkospazmı tetikleyebileceğinden, azami dikkat gösterilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarına yönelik ilaçlar, inhalanlar, kortikosteroidlerle üçlü kombinasyonlar dahil olmak üzere antikolinerjiklerle kombinasyon halinde adrenerjikler
ATC kodu: R03AL06

Etki mekanizması
TİOPRESS NEUCLOUD
TİOPRESS NEUCLOUD uzun etkili muskarinik antagonist reseptörü olan tiotropium ve uzun etkili bir $beta_2$-adrenerjik olan olodaterol (LAMA/LABA) içeren ve yumuşak buğu inhaler ile uygulanan sabit doz kombinasyonlu inhalasyon çözeltisidir.

Bu iki etkin bileşen, farklı etki mekanizmaları ve akciğerlerde hedef reseptörlerin bulunduğu farklı yerler sayesinde aditif bronkodilatasyon sağlarlar.

Tiotropium
Tiotropium bromür, uzun etkili bir spesifik muskarinik reseptör antagonistidir. M_1 ve M_5 alt tiplerine benzer afiniteye sahiptir. Tiotropium bromür, solunum yolunda bronşiyal düz kaslardaki M_3 reseptörlerine kompetitif ve geri dönüşlü şekilde bağlanır, asetilkolinin kolinerjik (bronkokonstrüktif) etkilerini antagonize eder, bu da bronşiyal düz kasların gevşemesi ile sonuçlanır. Etki doz bağımlıdır ve 24 saatten daha uzun sürmüştür. Tiotropium bromür, bir N-kuaterner antikolinerjik olarak inhalasyon yolu ile uygulandığında topik (bronko-) olarak seçicidir ve sistemik antikolinerjik etkiler meydana gelmeden önce kabul edilebilir bir terapötik aralık sergiler.

Olodaterol
Olodaterol, insan $beta_2$-adrenoseptörüne yüksek bir afinite ve yüksek selektiviteye sahiptir. *In-vitro* çalışmalar, olodaterolün, $beta_2$-adrenoseptörlerde, $beta_1$-adrenoseptörlere göre, 241 kat daha fazla agonist aktiviteye ve $beta_3$-adrenoseptörlere göre ise 2299 kat daha fazla agonist aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Bu etkin madde farmakolojik etkilerini, inhalasyonla topik uygulamadan sonra $beta_2$-adrenoseptörlere bağlanması ve aktivasyonuyla gösterir.

Solunum yollarındaki bu reseptörlerin aktivasyonu, siklik 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) sentezine aracılık eden bir enzim olan intraselüler adenil siklazın stimülasyonuyla sonuçlanır. Artan cAMP düzeyleri, solunum yolu düz kas hücrelerinin gevşemesiyle bronkodilatasyonu indükler. Olodaterol, etkisi çabuk başlayan ve en az 24 saat devam eden, uzun etkili seçici bir $beta_2$-adrenoseptör agonisti (LABA) preklinik profiline sahiptir.

Beta-adrenoseptörler üç alt gruba ayrılır: $Beta_1$-adrenoseptörler (ağırlıklı olarak kalp kasında bulunur), $beta_2$-adrenoseptörler (ağırlıklı olarak solunum yolu düz kasında bulunur) ve $beta_3$-adrenoseptörler (başlıca adipoz dokuda bulunur). $Beta_2$-agonistler bronkodilatasyona neden olurlar. $Beta_2$-adrenoseptörler, her ne kadar solunum yolu düz kasında baskın adrenerjik reseptörler ise de, akciğer epitel ve endotel hücreleri ve kalp dahil bir dizi diğer hücrenin yüzeyinde de bulunur. $Beta_2$-adrenoseptörlerin kalpteki kesin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, ancak buradaki mevcudiyeti, yüksek derecede seçici $beta_2$-adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkileri olabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır.

Kardiyak elektrofizyolojisi üzerine etkileri

Tiotropium
53 sağlıklı gönüllüyle yürütülen ve tiotropiumun EKG'de QT aralığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada, 12 gün boyunca, 18 mikrogram ve 54 mikrogram (önerilen dozun üç katı) tiotropium inhalasyon tozu alan her iki grupta da EKG'de QT aralığında anlamlı uzama görülmemiştir.

Olodaterol
Olodaterolün EKG'nin QT/QTc aralığı üzerindeki etkileri, 24 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde çift kör, randomize, plasebo ve aktif (moksifloksazin) kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Plaseboyla kıyaslandığında, olodaterolün 10, 20, 30 ve 50 mikrogramlık tek doz uygulamasından sonraki 20 dakika ila 2 saat arasında, (QT aralığının başlangıca göre ortalama değişiklikleri, doza bağımlı olarak, 1,6 milisaniyeden (10 mikrogram olodaterol) 6,5 milisaniyeye (50 mikrogram olodaterol) kadar artmıştır. İki yönlü %90 güven aralığı üst limiti, QT aralığı uzunluğunun (QTcl) bireysel düzeltmelerinden sonra, tüm doz seviyelerinde, 10 ms'den daha az olmuştur.

5 mikrogram ve 10 mikrogram olodaterolün kalp hızı ve kalp ritmi üzerindeki etkileri, 48 haftalık plasebo-kontrollü Faz III çalışmalarda 772 hastayı kapsayan bir alt kümede, 24 saat devamlı EKG kaydı (Holter görüntüleme) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kalp hızı veya prematüre atımlardaki değişikliklerin ortalamasının büyüklüğü için, herhangi bir doza veya zamana bağımlı eğilim veya model gözlenmemiştir. Tedavinin sonuna doğru prematüre atımlarda başlangıç değerinden kaymalar, olodaterol 5 mikrogram, 10 mikrogram ve plasebo arasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir.

Tiotropium/olodaterol SMI

Tiotropium/olodaterol SMI kullanan iki 52 haftalık randomize, çift-kör çalışmada KOAH'lı 5162 hasta incelenmiştir. Bir havuzlanmış analizde; 85, 169 ve 365. günde dozdan 40 dakika sonra "başlangıca göre düzeltilmiş" (baseline-corrected) QTcF (Fredericia düzeltmesi) aralığı

>30 milisaniyeden büyük olan deneklerin sayısı tiotropium/olodaterol SMI grubu için %3,1, %4,7 ve %3,6; ve sırasıyla olodaterol 5 mikrogram grubu için %4,1, %4,4 ve %3,6 ve tiotropium 5 mikrogram grubu için %3,4, %2,3, ve %4,6 bulunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tiotropium/olodaterol SMI için Faz III klinik gelişim programı, üç randomize, çift-kör çalışmayı kapsamaktadır:

(i) Tiotropium/olodaterol SMI'yı tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogram ile karşılaştıran (1029 hasta Tiotropium/olodaterol SMI almıştır) iki adet tekrarlı, paralel gruplu, 52 haftalık çalışma) [Çalışma 1 ve 2].

(ii) Tiotropium/olodaterol SMI'yı tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile karşılaştıran (139 hasta tiotropium/olodaterol SMI almıştır) bir adet 6 haftalık çapraz çalışma) [Çalışma 3].

Bu çalışmalarda, karşılaştırma ilaçları olan tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo, yumuşak buhar inhaler (SMI) aracılığı ile uygulanmıştır.

Hasta özelikleri

52 haftalık global çalışmalara (Çalışma 1 ve 2) dahil edilen 5162 hastanın büyük çoğunluğu erkek (%73), beyaz ırktan (%71) veya Asyalıdır (%25), ortalama yaş 64'tür. Bronkodilatör sonrası FEV_1 1,371'dir (GOLD II [%50], GOLD III [%39], GOLD IV [%11]). $Beta_2$-agoniste bağlı ortalama değişiklik, başlangıç değerinin %16,6'sıdır (0,171 L). Eşlik eden tedavi olarak izin verilen pulmoner tedaviler, inhale steroidler [%47] ve ksantinleri [%10] içermiştir.

6 haftalık çalışma (Çalışma 3) Avrupa ve Kuzey Amerika'da yürütülmüştür. Çalışmaya alınan 219 hastanın büyük çoğunluğu, erkek (%59) ve beyaz ırktandır (%99),ortalama yaş 61,1'dir. Ortalama bronkodilatör sonrası FEV_1 1,55'dir (GOLD II [%64], GOLD III [%34], GOLD IV [%2]). Beta2-agoniste bağlı ortalama değişiklik, başlangıç değerinin %15,9'udur (0,193 L). Eşlik eden tedavi olarak izin verilen pulmoner tedaviler, inhale steroidler [%41] ve ksantinleri [%4] içermiştir.

Akciğer fonksiyonu

52 hafta süreli çalışmalarda, günde bir kez sabahları uygulanan tiotropium/olodaterol SMI dozunu takiben, ilk dozu izleyen 5 dakika içinde tiotropium 5 mikrogram ile kıyaslandığında akciğer fonksiyonunda anlamlı bir iyileşme (tiotropium/olodaterol SMI için FEV_1'de 0,137 L'lik ortalama artışa karşılık tiotropium 5 mikrogram için 0,058 L [$p < 0,0001$] ve olodaterol 5 mikrogram için 0,125 L [$p = 0,16$]) sağlanmıştır.

Her iki çalışmada da, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, tiotropium/olodaterol SMI için 24 hafta sonraki (akciğer fonksiyonu primer sonlanım noktaları) $FEV_1EAA_{0\text{-}3saat}$ yanıtı ve çukur FEV_1 yanıtında önemli iyileşmeler gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. 24 hafta sonra tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrograma kıyasla tiotropium/olodaterol SMI için $FEV_1EAA_{0-3saat}$ ve çukur FEV_1 yanıtındaki farklılık (Çalışma 1 ve 2)

	FEV_1 EAA_{0-3h} yanıtı				Çukur FEV_1 yanıtı			
	Çalışma 1		Çalışma 2		Çalışma 1		Çalışma 2	
	n	Ortalama	n	Ortalama	n	Ortalama		Ortalama
Tiotropium/olodaterol SMI	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 mikrogram	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodaterol 5 mikrogram	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

Tedavi öncesi başlangıç noktası FEV1: Çalışma 1= 1,16 L; Çalışma 2= 1,15 L
Tüm karşılaştırmalar için p≤ 0,0001 n= hasta sayısı

Tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, tiotropium/olodaterol SMI, ile elde edilen artmış bronkodilatör etkiler, 52 haftalık tedavi periyodu süresince korunmuştur. tiotropium/olodaterol SMI ayrıca, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, hastaların günlük kayıtlarıyla ölçülen sabah ve akşam PEFR değerini (doruk ekspiratuar akış hızı) de iyileştirmiştir.

6 haftalık çalışmada tiotropium/olodaterol SMI, 24 saatlik dozlama aralığı boyunca, tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile kıyaslandığında (p< 0,0001) önemli derecede daha büyük FEV_1 yanıtı göstermiştir (Tablo 2).

Tablo 2. 6 hafta sonra, sürekli olarak 3 saat, 12 saat ve 24 saatlik dozlama aralığı boyunca, tiotropium/olodaterol SMI için FEV_1 değerinde (l) tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile kıyaslanan değişiklik (Çalışma 3)

	n	3 saat ortalama	n	12 saat ortalama	24 saat ortalama[1]	Çukur
Tiotropium/olodaterol SMI	138		138			
Tiotropium 5 mikrogram	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol 5 mikrogram	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Plasebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Tedavi öncesi başlangıç değeri FEV_1 = 1,30 L
[1]primer sonlanım noktası
Tüm karşılaştırmalar için p < 0,0001 n= hasta sayısı

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

24 hafta sonra tiotropium/olodaterol SMI, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogram ile kıyaslandığında ortalama SGRQ toplam skorunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (Tablo 3); iyileşmeler tüm SGRQ alanlarında görülmüştür. Tiotropium 5 mikrogram (%57,5'e karşılık %48,7, p= 0,0001) ve olodaterol 5 mikrogramla (%57,5'e karşılık %44,8, p<0,0001) kıyaslandığında tiotropium/olodaterol SMI ile tedavi edilen daha fazla hasta SGRQ toplam skorunda (MCII), başlangıç değerine göre en az 4 ünitenin azalması olarak tanımlanır) klinik açıdan anlamlı bir İyileşme göstermiştir.

Tablo 3. 24 haftalık tedaviden sonra SGRQ toplam ve alan skorları

		n	**Tedavi ortalaması (başlangıç değerinden değişiklik)**	**tiotropium/olodaterol SMI ile farklılık**
				Ortalama (p değeri)
Toplam skor	**Başlangıç değeri**		43,5	
	tiotropium/olodaterol SMI	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropium 5 mikrogram	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p =0,025)
	Olodaterol 5 mikrogram	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p =0,002)

n= hasta sayısı

İki 12 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada, 12. Haftadaki SGRQ total skoru primer sonlanım noktası olarak yaşam kalitesi ölçütü şeklinde değerlendirilmiştir.

12 haftalık çalışmalarda tiotropium/olodaterol SMI plaseboya göre SGRQ toplam skorunda (primer sonlanım noktası) -4,9 (%95 GA: -6,9, -2,9; p< 0,0001) ve -4,6 (%95 GA: -6,5, -2,6; p< 0,0001) iyileşme sağlamıştır.

12 haftalık çalışmaların havuzlanmış destekleyici analizinde hastaların klinik olarak anlamlı SGRQ düzeylerinde (başlangıca göre 4 ünite azalma tanımlanmış) iyileşme göstermesi 12. haftada tiotropium/olodaterol SMI için tiotropium 5 mikrogram'a kıyasla daha fazla (%52 [206/393]) (%41 [159/384]; güven aralığı: 1,56 (%95 GA: 1,17, 2,07), p =0,0022) ve plasebo (%32 [118/370]; güven aralığı: 2,35 (%95 GA: 1,75, 3,16), p< 0,0001) olmuştur.

Dispne

24 hafta sonra, tiotropium/olodaterol SMI tiotropium 5 mikrogram (ortalama fark 0,36, p= 0,008) ve olodaterol 5 mikrogram (ortalama fark 0,42, p= 0,002) ile kıyaslandığında anlamlı derece iyileştirmiş olup; ortalama TDİ fokal skor 1,98 ünite olarak bulunmuştur.

Tiotropium/olodaterol SMI ile tedavi edilen daha fazla hasta TDİ fokal skorunda (MCD, en az 1 ünite olarak tanımlanan) tiotropium 5 mikrogram (%54,9 vs. %50,6, p=0,0546) ve olodaterol 5 mikrogram (%54,9 vs. %48,2, p = 0,0026) kıyasla klinik açıdan anlamlı bir iyileşme göstermiştir.

Kurtarma Tedavisi Kullanımı

Tiotropium/olodaterol SMI ile tedavi edilen hastalar, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogram ile kıyaslandığında, gündüz ve gece daha az kurtarıcı salbutamol kullanmıştır. (Ortalama gündüz kurtarma tedavisi kullanımı tiotropium/olodaterol SMI için 0,76 kez/gün olmasına karşılık, tiotropium 5 mikrogram için 0,97 kez/gün ve olodaterol 5 mikrogram için 0,87 kez/gün olmuştur. Ortalama gece kurtarma tedavisi kullanımı, tiotropium/olodaterol SMI için 1,24 kez/gün olmasına karşılık, tiotropium 5 mikrogram için 1,69 kez/gün ve olodaterol 5 mikrogram için 1,52 kez/gün olmuştur, p<0,0001).

Hasta Küresel Puanlaması

Tiotropium/olodaterol SMI ile tedavi edilen hastalar, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, bir Hasta Küresel Puanlaması (PGR) ölçeği ile ölçümlerine göre, solunum durumlarında daha fazla bir iyileşme hissetmiştir.

Alevlenmeler

Tiotropium 5 mikrogram plaseboyla kıyaslandığında, KOAH alevlenmesi riskinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını önceden göstermiştir. 52 haftalık pivotal çalışmalarda (Çalışma 1 ve 2) KOAH alevlenmeleri, ek bir sonlanım noktası olarak dahil edilmiştir. Kombine veri serilerinde, orta/şiddetli bir KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların oranı tiotropium/olodaterol SMI için %27,7 ve tiotropium 5 mikrogram için %28,8 olmuştur. Bu çalışmalar tedavinin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için özellikle tasarlanmamıştır.

İnspiratuvar kapasite, solunum rahatsızlığı ve egzersize dayanıklılık

Tiotropium/olodaterol SMI'nın inspiratuar kapasite, solunum rahatsızlığı ve semptomla sınırlı egzersize karşı dayanıklılık üzerine etkileri, KOAH hastalarında 3 randomize, çift kör çalışmada araştırılmıştır:

(i) Tiotropium/olodaterol SMI, sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile kıyaslandığı iki adet tekrarlı, 6 haftalık çapraz çalışmalarda (450 hasta tiotropium/olodaterol SMI almıştır) araştırılmıştır [Çalışma 4 ve 5]

(ii) Tiotropium/olodaterol SMI, sabit çalışma hızında bisiklet sürme (139 hasta tiotropium/olodaterol SMI almıştır) ve sabit hızda yürüme (hasta alt kümesi) sırasında plasebo ile kıyaslandığı 12 haftalık bir paralel gruplu çalışmada araştırılmıştır [Çalışma 6].

Tiotropium/olodaterol SMI, 6 hafta sonra, tiotropium 5 mikrogram (0,114 L, p<0,0001; Çalışma 4, 0,088 L, p=0,0005; Çalışma 5), olodaterol 5 mikrogramla (0,119 L, p<0,0001; Çalışma 4, 0,080, p= 0,0015; Çalışma 5) ve plasebo (0,244 L, p< 0,0001; Çalışma 4, 0,265, p< 0,0001; Çalışma 5) ile kıyaslandığında, dinlenme halinde inspiratuar kapasiteyi anlamlı derecede artırmıştır.

Çalışma 4 ve 5'te tiotropium/olodaterol SMI, sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında dayanıklılık süresini, plaseboya göre, %20,9 ve %13,4 oranında iyileştirmiştir (p<0,0001).

Çalışma 6'da tiotropium/olodaterol SMI, plasebo ile kıyaslandığında, ilk dozdan sonra (hastaların bir alt kümesinde) sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında dayanıklılık zamanını %12,6 oranında (p = 0,025) ve 12 hafta sonra %13,8 oranında (p<0,021) iyileştirmiş ve plasebo ile kıyaslandığında, 12 hafta sonra sabit hızda yürüme sırasında dayanıklılık zamanını (hastaların bir alt kümesinde) %20,9 oranında (p = 0,055) artırmıştır.

Çalışma 4 ve 5'te tiotropium/olodaterol SMI, plaseboyla kıyaslandığında, sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında solunum rahatsızlığı eğimini azaltmıştır (p<0,0005).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium ve olodaterol, inhalasyon yoluyla kombine halde uygulandıklarında, her bir bileşenin farmakokinetik özellikleri ayrı ayrı uygulandıkları zamankine benzerdir.

Tiotropium ve olodaterol, terapötik aralıkta lineer farmakokinetik sergilerler. Tekrarlanan günde bir kez inhalasyon uygulamasında, tiotropiumun kararlı durumuna 7 günde ulaşılır.

Olodaterolün kararlı durumuna ise günde bir kez inhalasyon ile 8 günden sonra ulaşılır. Tek dozla kıyaslandığında 1,8 kata kadar birikme olmuştur.

Emilim:

Tiotropium: Genç sağlıklı gönüllülerden elde edilen idrarla atılım verileri, NEUCLOUD inhaler aracılığı ile inhale edilen dozun yaklaşık %33'ünün sistemik dolaşıma ulaştığını düşündürmektedir. Oral yoldan uygulanan bir çözeltinin mutlak biyoyararlanımının %2-3 olduğu bulunmuştur. Maksimum tiotropium plazma konsantrasyonları, NEUCLOUD ile inhalasyondan 5-7 dakika sonra gözlenmektedir.

Olodaterol: İlaç bir oral çözelti olarak verildiğinde mutlak biyoyararlanım %1'in altında iken, sağlıklı gönüllülerde inhalasyondan sonra olodaterolün mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %30 olması beklenir. Maksimum olodaterol plazma konsantrasyonlarına genellikle ilacın NEUCLOUD ile inhalasyonunu takiben 10 ila 20 dakika arasında ulaşılır.

Dağılım:

Tiotropium: Plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Sıçanlardaki çalışmalar, tiotropiumun kan-beyin bariyerini önemli oranda geçmediğini göstermiştir.

Olodaterol: Yaklaşık %60 oranın plazma proteinlerine bağlanır ve 1110 L'lik bir dağılım hacmi gösterir. Olodaterol, Pgp, OATI, OAT3 ve OCTI taşıyıcılarının bir substratıdır. Olodaterol, BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 ve OCT3 taşıyıcılarının bir substratı değildir.

Biyotransformasyon:

Tiotropium: Metabolizma miktarı küçüktür. Bu, intravenöz bir dozun idrarla değişmemiş ilaç olarak %74'ünün atılmasından anlaşılmaktadır. Ester tiotropium, enzimatik olmayan yolla alkol ve asit bileşenlerine yıkılır (sırasıyla N-metilskopin ve ditienilglikolik asit), bunlar muskarinik reseptörlere bağlanmaz. İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler, biraz daha ilacın (intravenöz uygulamadan sonra dozun %20'sinden azı) sitokrom P450 (CYP) 2D6 ve 3A4 bağımlı oksidasyon ve devamında glutatiyon konjugasyonuyla çeşitli Faz-II metabolitlerine metabolize edildiğini düşündürmektedir.

Olodaterol: Direkt glukuronidasyon ve metoksi kısmında O-demetilasyondan sonra konjugasyonla, önemli ölçüde, metabolize olur. Belirlenen altı metabolitten sadece konjuge edilmeyen demetilasyon ürünü beta$_2$-reseptörlere bağlanır. Ancak, bu metabolit önerilen terapötik dozda veya 4 katına kadar daha yüksek dozlarda kronik inhalasyondan sonra plazmada saptanamamaktadır. Sitokrom P450 izozimleri olan CYP2C9 ve CYP2C8, ihmal edilebilir katkısı ile CYP3A4, olodaterolün O-demetilasyonunda yer almaktadır. Üridin difosfat glikozil transferaz izoformları olan UGT2B7, UGTIAI, 1 A7 ve 1A9'un olodaterol glukuronidlerinin oluşumunda yer aldıkları gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Tiotropium: Sağlıklı gönüllülerdeki toplam klerensi 880 mL/dak'dır. İntravenöz yoldan uygulanan tiotropium, esas olarak değişmemiş halde idrarla atılır (%74). KOAH hastalarınca inhalasyonundan sonra kararlı duruma kadar, idrarla atılım dozun %18,6'sı kadardır. Geriye kalan kısım çoğunlukla, feçesle elimine edilen, bağırsaklarda emilmeyen ilaçtır. Tiotropiumun renal klerensi, glomerüler filtrasyon hızını geçmektedir, bu da idrara aktif sekresyonunu göstermektedir. Tiotropiumun KOAH hastalarınca inhalasyonunu takip eden etkili yarı ömrü, 27 ve 45 saat arasındadır.

Olodaterol: Sağlıklı gönüllülerde olodaterolün toplam klerensi 872 mL/dak ve renal klerensi 173 mL/dakikadır. ^{14}C işaretli olodaterolün intravenöz uygulamasını takiben, radyoaktif dozun %38'i İdrarda ve %53'ü feçeste bulunmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra idrarda bulunan değişmemiş olodaterolün miktarı %19 bulunmuştur. Oral uygulamayı takiben, radyoaktivitenin büyük kısmı feçeste bulunurken (%84) sadece %9'u (%0,7 değişmemiş olodaterol) idrarda bulunmuştur. Dozun %90'ından fazlası, intravenöz ve oral uygulamadan sonra, sırasıyla 6 ve 5 gün içinde atılmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda, inhalasyondan sonra doz aralığı içinde, değişmeyen olodaterolün idrarla atılan miktarı, dozun %5-7'sine karşılık gelir. İnhalasyondan sonra olodaterolün plazma konsantrasyonları, yaklaşık 45 saatlik bir terminal yarı-ömürle multifazik bir şekilde azalır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Tiotropium ve olodaterol, terapötik aralıkta doğrusal farmakokinetik gösteririrler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Tiotropium: Ağırlıklı olarak renal yolla atılan tüm ilaçlar için beklenildiği gibi, ilerleyen yaşla tiotropiumun renal klerensinde azalma ilişkili bulunmuştur. Renal klerens, 65 yaş altı KOAH hastalarında 347 mL/dak'dan 65 yaş ve üstü KOAH hastalarında 275 mL/dak'ya düşer. Bu durum, $EAA_{0-6,ss}$ veya $C_{maks,ss}$ değerlerinde bir artışla sonuçlanmamıştır.

Olodaterol: 405 KOAH ve 296 astım hastasını kapsayan iki adet kontrollü klinik çalışmaya ait veriler kullanılarak yapılan bir farmakokinetik meta analiz, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının olodaterolün sistemik maruziyeti üzerine etkileri nedeniyle hiçbir doz ayarlamasının gerekmediğini göstermiştir.

Irk

Olodaterol: Farmakokinetik verilerin çalışma-içi ve çalışmalar-arası karşılaştırması, Japonlarda ve diğer Asyalılarda, beyaz ırka göre, daha yüksek sistemik maruziyete eğilim olduğunu ortaya koymuştur.

Önerilen terapötik dozun iki katına kadar dozlarda olodaterol alan Asyalılarda ve beyaz ırkta, bir yıla kadar sürelerle yürütülen klinik çalışmalarda güvenlilikle ilgili herhangi bir kaygı uyandırıcı husus saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Tiotropium: Tiotropiumun günde bir kez inhale uygulamasını takiben kararlı duruma kadar, orta dereceli böbrek yetmezliği (CL_{CR} 50-80 mL/dak) olan KOAH hastalarındaki çalışma, normal böbrek fonksiyonlarına sahip (CL_{cr} 80 mL/dak) hastalarla kıyaslandığında, hafif daha yüksek EAA_{0-6} (%1,8 ile 30 arasında daha yüksek) ve benzer $C_{maks,ss}$ ile sonuçlanmıştır. Orta ile şiddetli arasında böbrek yetmezliği olan gönüllülerde (CLCR 50 ml/dak) tiotropiumun intravenöz uygulaması, normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerle kıyaslandığında iki kat daha yüksek toplam maruziyetle (%82 daha yüksek $EAA_{0-4saat}$ ve %52 daha yüksek C_{maks}) sonuçlanmıştır. Bu da kuru toz inhalasyondan sonraki gözlemlerle teyit edilmiştir.

Olodaterol: Böbrek yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyette klinik açıdan önemli bir artış olmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Tiotropium: Karaciğer yetmezliğinin tiotropium farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmez. Tiotropium, ağırlıklı olarak renal eliminasyon (genç sağlıklı gönüllülerde %74) ve basit, enzimatik olmayan ester kopması ile farmakolojik açıdan inaktif ürünlere dönüşmesi ile atılır.

Olodaterol: Olodaterol eliminasyonu veya proteinlere bağlanmasında, hafif - orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllüler ve sağlıklı kontrolleri arasında bir fark bulunmamıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tiotropium + olodaterol
Tiotropium/olodaterol kombinasyonu ile yapılan klinik dışı çalışmalardaki etkiler, sadece maksimum insan maruziyeti yaratan miktarlarda gözlenmiştir ve bu nedenle klinikte kullanım ile ilişkisi küçük olarak kabul edilir.

Tiotropium
Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel üzerindeki çalışmalar, insanlar için özel bir risk açığa çıkarmamıştır. Gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya postnatal gelişim ile ilgili zararlı etkiler, sadece maternal toksik doz düzeylerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür, sıçan ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Respiratuar (irritasyon) ve ürogenital (prostatit) değişiklikler ve üreme toksisitesi, terapötik maruziyetin beş katından yüksek lokal veya sistemik maruziyetlerde gözlenmiştir.

Olodaterol
Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel üzerindeki çalışmalar, insanlar için özel bir risk açığa çıkarmamıştır. Sıçanlarda mezovaryan leiomiyomların ve farelerde uterus leiomiyom ve leiomiyosarkoma ortaya çıkışında artış olmuştur. Bu bulgular, rodentlerde, $beta_2$- agonistlerin yüksek dozlarına uzun süreli maruziyetten sonra bir sınıf etkisi olarak değerlendirilmiştir. $Beta_2$-agonistler,şimdiye kadar, insanlarda kanserle ilişkilendirilmemiştir.

Sıçanda, 1054 mikrogram/kg/gün dozlarda (5 mikrogramlık dozda insan maruziyetinin ($EAA_{(0-24saat)}$ 2600 katından fazla) inhalasyondan sonra hiçbir teratojenik etki meydana gelmemiştir. Hamile NZW tavşanlarında, 2489 mikrogram/kg/gün inhalasyon dozunda ($EAA_{(0-24\ saat)}$ bazında 5 mikrogramda insan maruziyetinin yaklaşık 7130 katı) olodaterol, karakteristik olarak beta-adrenoseptör stimülasyonun neden olduğu özellikte fötal toksisite sergilemiştir. Bulgular arasında, düzensiz osifikasyon, kısa/ çarpık kemikler, kısmen açılan gözler, yarık dudak ve kardiyovasküler anormallikler bulunmaktadır. 974 mikrogram/kg/gün'lük bir inhalasyon dozu ile ($EAA_{(0-24\ saat)}$ bazında 5 mikrogram dozunun yaklaşık 1353 katı) hiçbir önemli etki ortaya çıkmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Disodyum edetat dihidrat
Saf su
1 M hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

İlk açılıştan sonra 25°C altında oda sıcaklığında kullanım raf ömrü 3 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kartuş: Entegre silikon conta içeren polipropilen kapak ile kapatılan plastik (polietilen/polipropilen) kap, alüminyum silindir kartuş içerisine yerleştirilip kurcalamaya karşı koruyucu PET folyo ile mühürlenmiştir.
Uygulama cihazı: Basınçsız ölçülü doz inhalasyon cihazı (Neucloud)
Karton ambalaj içinde 1 Neucloud inhaler ve 60 puf (30 tedavi dozu) içeren 1 kartuş içerir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Arifiye / Sakarya
Tel: 0850 201 23 23
Fax: 0212 481 61 11
e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI

2026/411

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ