KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir puf (püskürtme), 2,5 mcg tiotropium'a eşdeğer 3,124 mcg tiotropium bromür monohidrat içerir. 2 puf bir tıbbi doza karşılık gelir.

Yardımcı maddeler:
Benzalkonyum klorür 0,0011 mg/püskürtme
İlgili uyarı için 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnhalasyon çözeltisi.
Berrak, renksiz inhalasyon çözeltisidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
KOAH
Tiotropium, kronik obstrüktif akciğer hastalarının (KOAH) semptomlarını rahatlatmak için, idame bronkodilatör tedavisi olarak endikedir.

Astım
AIRFECT NEUCLOUD, önceki yıl bir veya daha fazla ciddi astım alevlenmeleri yaşamış, 6 yaş ve üzeri olan ciddi astım hastalarında ek idame bronkodilatör tedavisi olarak endikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
Bu ilaç sadece inhalasyon yolu ile kullanılır. Kartuş sadece AIRFECT NEUCLOUD inhalatörü içine yerleştirilerek kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

AIRFECT NEUCLOUD inhalatöründen püskürtülen 2 puf bir tıbbi doza karşılık gelmektedir.

Erişkinler için önerilen doz, AIRFECT NEUCLOUD inhalatörü günün aynı vaktinde, günde bir kez 2 puf şeklinde uygulanan 5 mikrogram (mcg) tiotropiumdur.
Önerilen doz aşılmamalıdır.

Astım tedavisinde yararın tam olarak elde edilmesi, ilacın birkaç doz kullanılmasından sonra görülecektir. Ciddi astımlı erişkin hastalarda tiotropium, inhale kortikosteroidlere (≥800 mcg budesonid/gün veya eşdeğeri) ve en azından bir kontrol edici ilaca ek olarak kullanılmalıdır.

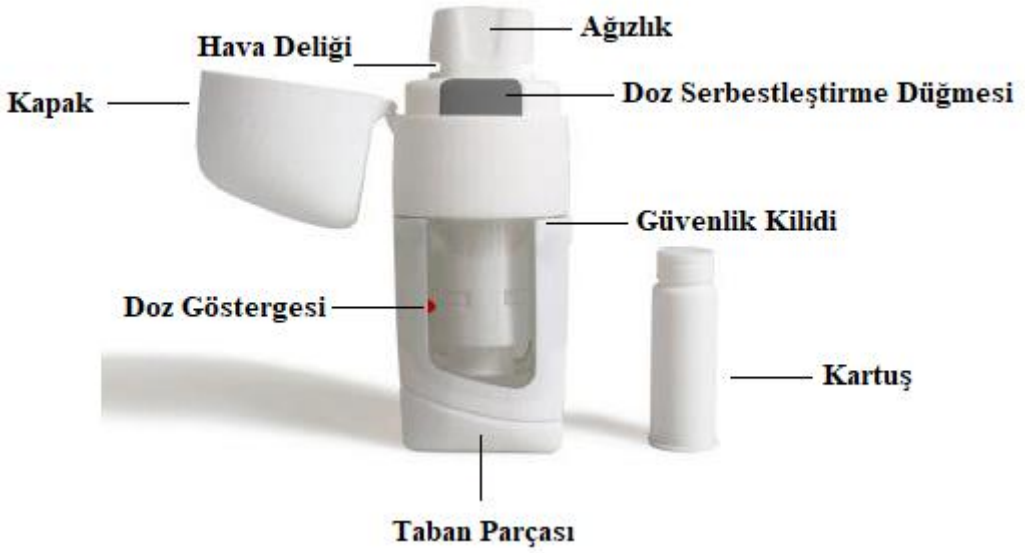
Uygulama sıklığı ve süresi:
İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, AIRFECT NEUCLOUD inhalatörü kullanılarak yapılmalıdır.

Uygulama şekli:
Hastanın ilacı doğru şekilde kullanabilmesi için, ilacın nasıl kullanılacağı bir doktor veya diğer bir sağlık çalışanı tarafından hastaya anlatılmalıdır.

AIRFECT NEUCLOUD kullanımı ve bakımı – Hasta için kullanım talimatı

Takdim
AIRFECT NEUCLOUD'u kullanmaya başlamadan önce Kullanım Talimatlarını okuyunuz.

Bu inhalatörü sadece GÜNDE BİR KEZ kullanmalısınız. Her kullandığınızda İKİ PUF almalısınız.



- AIRFECT NEUCLOUD 7 günden daha fazla kullanılmamışsa bir pufu zemine doğru püskürtünüz.
- AIRFECT 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.
- Tabandaki delici iğneye dokunmayınız.

AIRFECT NEUCLOUD 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, AIRFECT NEUCLOUD inhalatörün performansını etkilemez.

Ne zaman yeni bir AIRFECT NEUCLOUD almalısınız?

- AIRFECT NEUCLOUD inhalatörünüz, önerilen şekilde (iki puf/günde bir kez) kullanıldığında 60 puf (30 doz) 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 AIRFECT NEUCLOUD inhalatörünüz otomatik olarak kilitlenir; daha fazla doz salınamaz. Bu durumda taban parçası daha fazla döndürülemeyebilir.
- İlk kullanımdan üç ay sonra, içindeki ilacın tamamı kullanılmamış bile olsa, AIRFECT 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.	

3. Zemin parçasının yerleştirilmesi • Zemin parçasını tekrar yerine yerleştiriniz.	
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.	

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, döndürme, açma ve basma işlemlerini tekrarlayınız. • İnhalatörünüzü tekrar kullanana dek kapağını kapatınız.	

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar, AIRFECT NEUCLOUD'u önerilen dozlarda kullanabilirler. Orta-şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≤50 mL/dk) için 4.4 ve 5.2 bölümlerine bakınız.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalar AIRFECT NEUCLOUD'u önerilen dozlarda kullanabilirler (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
KOAH:
Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda KOAH için AIRFECT NEUCLOUD kullanımı uygun değildir.

Kistik fibrozis:
AIRFECT NEUCLOUD'un güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Astım:
6-17 yaş arası hastalar için önerilen doz, günde bir kez, günün aynı saatinde 5 mcg (2 puf / günde bir kez) tiotropiumdur.

Şiddetli astımı olan ergenlerde (12-17 yaş), tiotropium inhale kortikosteroidlere (>800-1600 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri) ve bir kontrol edici ilaca ek olarak veya iki kontrol edici ilaç ile inhale kortikosteroidlere (400-800 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri) ek olarak kullanılmalıdır.

Şiddetli astımı olan çocuklar (6-11 yaş) için, tiotropium inhale kortikosteroidlere (>400 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri) ve bir kontrol edici ilaca ek olarak veya iki kontrol edici ilaç ile inhale kortikosteroidlere (200-400 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri) ek olarak kullanılmalıdır.

Püskürtme inhalasyon çözeltisi formundaki tiotropiumun 6-17 yaş arası orta derecede astımlı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. 6 yaşın altındaki çocuklarda püskürtme inhalasyon çözeltisi formundaki tiotropiumun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler bölüm 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır ancak pozoloji konusunda herhangi bir tavsiyede bulunulamaz.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar AIRFECT NEUCLOUD'u önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3. Kontrendikasyonlar

AIRFECT NEUCLOUD, tiotropium bromür, atropin veya türevlerine (örn: ipratropium ya da oksitropium) veya bu ilacın bileşenlerinden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AIRFECT NEUCLOUD günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde veya akut semptomların rahatlatılması için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda, hızlı etkili bir beta-2 agonisti kullanılmalıdır.

AIRFECT NEUCLOUD, astım tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak kullanılmamalıdır. Astım hastaları, AIRFECT NEUCLOUD kullanmaya başladıktan sonra semptomları iyiye gitse bile, kullandıkları antiinflamatuvar ilaçları (yani inhale kortikosteroidler) almaya devam etmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

AIRFECT NEUCLOUD uygulamasından hemen sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir

Antikolinerjik etkileri nedeniyle AIRFECT NEUCLOUD, dar açılı glokomu, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

AIRFECT NEUCLOUD son 6 ay içerisinde miyokart enfarktüsü geçirmiş; son bir yıl içinde herhangi bir stabil olmayan veya yaşamı tehdit edici kardiyak aritmisi ya da girişim gerektiren kardiyak aritmisi olan yahut ilaç tedavisi değiştirilmiş; son bir yıl içinde kalp yetmezliği (NHYA Sınıf III veya IV) nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu durumlar antikolinerjik etki mekanizması tarafından etkilenmiş olabilir.

Orta-şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤50 mL/dk) renal fonksiyon azaldıkça ilacın plazma konsantrasyonu artar. Bu nedenle tiotropium bromür, bu durumlarda, sadece beklenen yarar potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır. Şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda uzun süreli kullanım ile ilgili bir deneyim yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Hastalar spreyin göze kaçırılmaması konusunda uyarılmalıdır. Aksi durumda, dar açılı glokomun presipitasyonuna veya kötüleşmesine, gözde ağrı veya rahatsızlık hissine, geçici görme bulanıklığına, konjonktival konjesyona bağlı göz kızarıklığı ile ilişkili olarak haleler veya renkli görüntüler görmeye ve korneal ödeme yol açabileceği hastaya açıklanmalıdır. Gözle ilgili bu semptomların herhangi bir kombinasyonu ortaya çıkarsa, hasta bu ilacı kullanmayı durdurmalı ve derhal bir uzman doktora başvurmalıdır.
Anti kolinerjik ilaçlarla yapılan tedavilerde ağız kuruluğu gözlenmiştir. Bu durum uzun süreli tedavilerde diş çürüklerine neden olabilir.

AIRFECT NEUCLOUD günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

AIRFECT NEUCLOUD'un kistik fibrozisi olan hastalarda kullanılması önerilmez. AIRFECT NEUCLOUD kistik fibrozisi olan hastalarda kullanılırsa, kistik fibrozis belirti ve bulgularını arttırabilir (örn: ciddi advers olaylar, pulmoner alevlenmeler, solunum yolu enfeksiyonları).

AIRFECT NEUCLOUD her püskürtmede 0,0011 mg benzalkonyum klorür içerir. Benzalkonyum klorür, özellikle astımınız varsa hırıltılı solunuma veya solunum zorluklarına (bronkospazm) neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Formal ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte tiotropium bromür, KOAH ve astım tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ile beraber, ilaç etkileşimine yönelik klinik bulgular görülmeksizin kullanılmıştır. Bu ilaçlar arasında sempatomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, antihistaminikler, mukolitikler, lökotrien düzenleyiciler, kromonlar, anti-IgE tedavisi bulunur.

Uzun etkili beta agonistler veya inhale kortikosteroidlerin kullanımının tiotropiuma maruziyeti değiştirmediği bulunmuştur.

Tiotropium bromürün diğer antikolinerjik ilaçlar ile birlikte uygulanması incelenmemiştir. Bu nedenle, diğer antikolinerjik ilaçların AIRFECT NEUCLOUD ile birlikte uygulanması önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Tiotropiumun doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda tiotropium kullanımı ile ilgili çok sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları, klinikte uygulanan dozlarda kullanıldığında, üreme toksisitesi ile bağlantılı direkt

veya indirekt zararlı bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bir önlem olarak, gebelik sırasında AIRFECT NEUCLOUD kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

AIRFECT NEUCLOUD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Tiotropium bromürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda sadece az miktarda tiotropium bromürün süte geçtiği belirlenmesine rağmen, AIRFECT NEUCLOUD'un emziren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Tiotropium bromür uzun etkili bir bileşiktir. Emzirmeye devam etme/etmeme veya AIRFECT NEUCLOUD tedavisine devam etme/etmeme kararı, emzirmenin çocuğa olan yararı ile AIRFECT NEUCLOUD tedavisinin anneye sağlayacağı yarar göz önüne alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Tiotropium için fertilite ile ilgili klinik veri yoktur. Tiotropium ile yapılan bir klinik dışı çalışmada, fertilite ile ilgili advers etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri
Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Baş dönmesi veya görme bulanıklığının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti
Aşağıda listelenen istenmeyen etkilerin çoğu, AIRFECT NEUCLOUD'un antikolinerjik özelliklerine bağlanabilir.

Advers etkilerin tablolu özeti
Aşağıda belirtilen istenmeyen etkilerin sıklıkları, tedavi süreleri dört hafta ila bir yıl arasında değişen ve KOAH hastalarında (3282 hasta) yürütülen 7 plasebo kontrollü çalışma ile yetişkin ve pediyatrik astım hastalarında (1930 hasta) yürütülen 12 plasebo kontrollü klinik çalışmaya ait veri havuzunda tiotropium grubunda gözlenen advers etkilerin (yani tiotropiumla ilişkilendirilen advers olaylar) ham insidans oranlarına dayanır.

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1.000 ile < 1/100); seyrek(≥ 1.10.000 ile < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı / MedDRA tercih edilen terim	**Sıklık KOAH**	**Sıklık Astım**
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Dehidratasyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları		
Baş dönmesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Baş ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uykusuzluk	Seyrek	Yaygın olmayan
Göz hastalıkları		
Glokom	Seyrek	Bilinmiyor
Göz içi basıncında artış	Seyrek	Bilinmiyor
Bulanık görme	Seyrek	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar		
Atriyal fibrilasyon	Seyrek	Bilinmiyor
Palpitasyonlar	Seyrek	Yaygın olmayan
Supraventriküler taşikardi	Seyrek	Bilinmiyor
Taşikardi	Seyrek	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Farenjit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Disfoni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Epistaksis	Seyrek	Seyrek
Bronkospazm	Seyrek	Yaygın olmayan
Larenjit	Seyrek	Bilinmiyor
Sinüzit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar		
Ağız kuruluğu	Yaygın	Yaygın olmayan
Konstipasyon	Yaygın olmayan	Seyrek
Orofarenjiyal kandidiyaz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Disfaji	Seyrek	Bilinmiyor
Gastroözofajiyal reflü hastalığı	Seyrek	Bilinmiyor
Diş çürükleri	Seyrek	Bilinmiyor
Gingivit	Seyrek	Seyrek
Glossit	Seyrek	Bilinmiyor
Stomatit	Bilinmiyor	Seyrek
İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil)	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Bulantı	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve derialtı doku hastalıkları, bağışıklık sistemi hastalıkları		
Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kaşıntı	Yaygın olmayan	Seyrek
Anjiyonörotik ödem	Seyrek	Seyrek
Ürtiker	Seyrek	Seyrek
Deri infeksiyonu/ Deri ülseri	Seyrek	Bilinmiyor
Deride kuruluk	Seyrek	Bilinmiyor
Aşırı duyarlılık (kullanımdan hemen sonra görülen reaksiyonlar dahil)	Bilinmiyor	Seyrek
Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		
Eklemlerde şişlik	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
İdrar retansiyonu	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Disüri	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
İdrar yolu enfeksiyonu	Seyrek	Seyrek

Seçilmiş advers etkilerin tanımı:
KOAH hastalarında yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, yaygın olarak gözlenen istenmeyen etkiler, hastaların yaklaşık %2,9'unda ortaya çıkan ağız kuruluğu gibi antikolinerjik etkiler olmuştur. Astım hastalarında ağız kuruluğu insidansı %0,83'dir.

KOAH hastalarında yürütülen 7 klinik çalışmada, tiotropium kullanan 3282 hastadan 3 tanesi (%0,1) ağız kuruluğu nedeni ile çalışmayı bırakmıştır. Astım hastalarında yürütülen 12 klinik çalışmada (1930 hasta) ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bırakan hasta olmamıştır.

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

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik veri tabanı, 12 haftadan bir yıla kadar değişen tedavi süreleri ile 5 plasebo kontrollü klinik çalışmadan 560 pediyatrik hastayı (1-11 yaş arası 296 hasta ve 12-17 yaş arası 264 hasta) içerir. Pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti yetişkinlerdeki ile benzerdir.

Diğer özel popülasyon:
Artan yaşla birlikte antikolinerjik etkilerde bir artış ortaya çıkabilir.

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 bromürün yüksek dozları antikolinerjik belirti ve bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Sağlıklı gönüllülerde 340 mikrograma kadar tiotropium bromür tek dozunun inhalasyonunu takiben hiçbir sistemik antikolinerjik advers etki gözlenmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde 14 gün süreyle 40 mikrograma kadar tiotropium inhalasyon çözeltisi 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.

Oral yoldan biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, kartuştaki tiotropium inhalasyon çözeltisinin kaza ile oral yoldan alınması sonucunda akut intoksikasyon olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Solunum sistemi, obstrüktif hava yolu hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar, inhalasyon ilaçları, antikolinerjikler
ATC Kodu: R03BB04

Etki mekanizması:
Tiotropium bromür uzun etkili, spesifik bir muskarinik reseptör antagonistidir. M_1'den M_5'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, bronşiyal düz kaslarda bulunan M_3 reseptörlerine kompetetif ve geri dönüşümlü olarak bağlanarak asetil kolinin kolinerjik etkilerini (bronkokonstrüktif) antagonize eder ve böylece bronşiyal düz kaslar gevşer. Etki doz bağımlıdır ve 24 saatten daha uzun sürer. N-kuaterner bir antikolinerjik olarak tiotropium bromür, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinerjik etkiler ortaya çıkmadan önce kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir.

Farmakodinamik etkiler:
Tiotropiumun özellikle M_3 reseptörlerinden dissosiyasyonu çok yavaştır. Bu açıdan ipratropiuma göre anlamlı şekilde daha uzun bir dissosiyasyon yarılanma ömrü gösterir. M_2 reseptörlerinden dissosiyasyonu M_3 reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda M_2'ye karşı M_3 için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt-tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek düzeydeki potensi, reseptörden çok

yavaş dissosiyasyonu ve topikal inhalasyon selektivitesi, klinikte KOAH ve astım hastalarında belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyon şeklinde kendini gösterir.

KOAH hastalarında klinik etkililik ve güvenlilik:
Klinik Faz III geliştirme programında 2901 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1038 hastaya 5 mikrogram tiotropium dozu verilmiştir) iki tanesi 1 yıl süreli, iki tanesi 12 hafta süreli ve iki tanesi 4 hafta süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktadır. Bir yıllık program plasebo kontrollü iki araştırmadan oluşmuştur. On iki hafta süreli iki araştırma, hem aktif (ipratropium) hem de plasebo kontrollüdür. Altı çalışmanın hepsi akciğer fonksiyonu ölçümlerini içermektedir. Ek olarak, 1 yıl süreli iki çalışma, dispne, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve alevlenmeler üzerindeki etkilere yönelik, sağlık sonlanım ölçümlerini de içermektedir.

Plasebo kontrollü çalışmalar

Akciğer fonksiyonu
Günde bir kez uygulanan tiotropium inhalasyon çözeltisi, ilk dozu izleyen 30 dakika içinde, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi ve zorlu vital kapasite), plaseboya göre, anlamlı bir iyileşme sağlamıştır (30. dakikada FEV_1'de ortalama iyileşme: 0,113 litre; %95 güven aralığı (GA):0,102-0,125 litre, p<0,0001). Akciğer fonksiyonlarındaki bu iyileşme, plasebo ile karşılaştırıldığında (FEV_1 ortalama iyileşme: 0,122 litre; %95 güven aralığı: 0,106-0,138 litre, p<0,0001) kararlı durum düzeylerinde, 24 saat süreyle kalıcı olmuştur.

Farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılmıştır.

Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, sabah ve akşam pik ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, günlük hasta kayıtlarıyla ölçüldüğü şekliyle, plaseboya göre, anlamlı olarak iyileştirmiştir (PEFR ortalama iyileşme: sabah ortalama iyileşme 22 L/dk; %95 güven aralığı:18-55 L/dk, p<0,0001; akşam 26 L/dk; %95 güven aralığı: 23-30 L/dk, p<0,0001). Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi uygulaması, kurtarıcı bronkodilatör kullanımında, plaseboya kıyasla azalma ile sonuçlanmıştır (kurtarıcı kullanımındaki ortalama azalma 0,66 kez/gün, %95 güven aralığı: 0,51-0,81 kez/gün, p<0,0001).

Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisinin bronkodilatör etkisi, toleransa ait herhangi bir belirti olmaksızın, 1 yıllık uygulama dönemi boyunca devam etmiştir.

Bir yıllık uzun süreli araştırmalarda dispne, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, KOAH şiddetlenmesi

Dispne
Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, dispneyi (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirilmiştir) anlamlı derecede iyileştirmiştir (ortalama iyileşme 1,05 ünite; %95 güven aralığı:0,73-1,38 ünite, p<0,0001). İyileşme, bütün tedavi dönemi süresince kalıcı olmuştur.

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi
Hastaların kendi Yaşam Kalite'leri üzerinde yaptıkları değerlendirmelere (St. George Respiratuar Anketi kullanılarak ölçüldüğü üzere) göre saptanan ortalama total puanlardaki iyileşme tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ve plasebo arasında kıyaslandığında, bir yıl süreli iki çalışmanın sonunda 3,5 birim (%95 güven aralığı: 2,1-4,9, p<0,0001) olarak bulunmuştur. 4 birimlik bir azalma klinik olarak önemli kabul edilir.

KOAH Şiddetlenmesi
Üç adet, 1 yıl süreli randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, KOAH şiddetlenmesi riskini anlamlı olarak azaltmıştır. KOAH şiddetlenmesi şöyle tanımlanmıştır: "3 gün veya daha uzun süren ve tedavinin değiştirilmesine ihtiyaç gösteren (antibiyotiklerin ve/veya sistemik kortikosteroidlerin reçetelenmesi ve/veya reçetelenmiş solunum sistemi ilacında önemli bir değişiklik) en az 2 solunum olayı/semptomu kompleksinin varlığı".

Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi tedavisi, KOAH şiddetlenmesine bağlı hastaneye başvurma riskinde azalma sağlamıştır (uygun güçteki büyük bir şiddetlenme çalışmasında anlamlı bulunmuştur).

İki Faz III çalışmasının havuz analizleri ve ek bir şiddetlenme çalışmasının ayrıca analizi Tablo 1'de sunulmuştur. Antikolinerjikler ve uzun etkili beta agonistler haricindeki tüm solunum yolu ilaçlarının (yani hızlı etkili beta agonistler, inhale kortikosteroidler ve ksantinler) eş zamanlı tedavi olarak kullanılmasına izin verilmiştir. Şiddetlenme çalışmasında uzun etkili beta agonistlere de izin verilmiştir.

Tablo 1: Orta-çok şiddetli KOAH hastalarında KOAH şiddetlenmelerinin ve hastanede yatmaya neden olan KOAH şiddetlenmelerinin istatistiksel analizi

Çalışma ($N_{tiotropium}$, $N_{placebo}$)	Sonlanım noktası	Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi	Plasebo	% Risk azalması (%95 GA)[a]	p-değeri
1-yıl süreli Faz III çalışmalar, havuz analizleri[d] (670, 653)	İlk KOAH şiddetlenmesine kadar geçen süre	160[a]	86[a]	29 (16-40)[b]	<0,0001[b]
	Ortalama şiddetlenme insidans oranı/hasta yılı	0,78[c]	1[c]	22 (8-33)[c]	0,002[c]
	Hastaneye yatmayı gerektiren ilk KOAH şiddetlenmesine kadar olan süre			25 (-16-51)[b]	0,20[b]
	Hastaneye yatmayı gerektiren şiddetlenme için ortalama insidans oranı / hasta yılı	0,09[c]	0,11[c]	20 (-4-38)[c]	0,096[c]

1 yıl süreli Faz IIIb şiddetlenme çalışması (1939, 1953)	İlk KOAH şiddetlenmesinin ortaya çıkışına kadar geçen süre	169[a]	119[a]	31 (23-37)[b]	<0,0001[b]
	Ortalama şiddetlenme insidans oranı/hasta yılı	0,69[c]	0,87[c]	21 (13-28)[c]	<0,0001[c]
	Hastaneye yatmayı gerektiren ilk KOAH şiddetlenmesine kadar geçen süre			27 (10-41)[b]	0,003[b]
	Hastaneye yatmayı gerektiren şiddetlenmenin ortalama insidans oranı/hasta yılı	0,12[c]	0,15[c]	19 (7-30)[c]	0,004[c]

[a] İlk olaya kadar geçen süre: hastaların %25'nin en az bir KOAH şiddetlenmesi/hastaneye yatmayı gerektiren KOAH şiddetlenmesine kadar geçen tedavi günü sayısı. A çalışmasında plasebo hastalarının %25'inde 112. günde bir şiddetlenme ortaya çıkmıştır, buna karşılık Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi grubunun %25'i için bir şiddetlenme görülme süresi 173 gündür (p=0,09). B çalışmasında, plasebo hastalarının %25'inde 74. günde bir şiddetlenme ortaya çıkmıştır, buna karşılık Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi grubu için bu süre 149 gündür (p<0,0001).

[b] Tehlike oranı, COX orantısal tehlike modeli ile tahmin edilmiştir. Riskteki yüzde azalma 100 (1-tehlike oranı)'dür.

[c] Poisson regresyonu. Riskteki azalma 100 (1-oluşum oranı)'dür.

[d] Havuzlama, çalışmalar tasarlandığında tanımlanmıştır. Şiddetlenme sonlanım noktaları, bir yıl süreli iki çalışmanın her birinin ayrı analizleriyle anlamlı derecede iyileşme göstermiştir.

Uzun süreli tiotropium aktif kontrollü çalışma

Uzun süreli, geniş kapsamlı, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, 3 yıla varan gözlem süreli bir çalışmada tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ve tiotropium kuru toz inhalerinin (tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi alan 5711 hasta; tiotropium kuru toz inhaleri alan 5694 hasta) etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktaları ilk KOAH şiddetlenme zamanı, tüm nedenlere bağlı mortalite ve bir alt-çalışmada (906 hasta) çukur FEV_1 (ön-doz)'dir.

İlk KOAH şiddetlenmesi zamanı tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ve tiotropium kuru toz inhaleri ile çalışma boyunca sayısal olarak benzerdir (zarar oranı (tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi / tiotropium kuru toz inhaleri) 0,98, %95 GA ile; 0,93 ila 1,03). İlk KOAH şiddetlenmesine dek gün medyan sayısı tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi için 756 gün ve tiotropium kuru toz inhaleri için 719 gündü.

Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisinin bronkodilatör etkisi 120 haftadan uzun süre kalıcı ve tiotropium kuru toz inhaleri ile benzerdir. Tiotropium püskürtme inhalasyon

çözeltisinin çukur FEV_1'de ortalama farkı tiotropium kuru toz inhalere karşı -0,01 litredir (%95 GA, -0,038 ila 0,018 L).

Pazarlama sonrası bir klinik çalışmada tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ve tiotropium kuru toz inhaleri mukayese edildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalite (yaşam durumu takibi dahil) risk oranı (tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi / tiotropium kuru toz inhaleri) = 0,96; %95 GA 0,84-1,09) benzerdir. İlgili tedavi maruziyeti 13.135 ve 13.050 hasta-yılıdır.

Planlanan tedavi döneminin sonunda yaşam durumu takipli plasebo kontrollü çalışmalarda tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi tüm nedenlere bağlı mortalitede plaseboya kıyasla sayısal bir artış göstermiştir (2574 hasta yılı tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisiyle tedavi maruziyeti ile oluşum oranı 1,33 (0,93, 1,92) (%95 GA); mortalitedeki artış ritim bozukluğu olduğu bilinen hastalarda gözlenmiştir. tiotropium kuru toz inhaleri ölüm riskinde %13 azalma göstermiştir (yaşamsal durum takibi dahil risk oranı (tiotropium/plasebo) = 0,87; %95 GA, 0,76 ila 0,99)). Tiotropium kuru toz inhaleri ile tedavi maruziyeti 10927 hasta-yılıdır. tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ve tiotropium kuru toz inhaleri karşılaştırmasında olduğu gibi plasebo kontrollü tiotropium kuru toz inhaleri çalışmasında ritim bozukluğu olduğu bilinen hasta alt grubunda herhangi bir mortalite risk artışı gözlenmedi.

Astım hastalarında klinik etkililik ve güvenlilik

İnatçı astım için yürütülen klinik Faz III programı, ICS (inhale kortikosteroidler) (≥800 mcg budesonide/gün veya eşdeğeri) ve bir LABA (uzun etkili beta-agonistler) kombinasyonunu kullanmakta olan toplam 907 astım hastası (453 hasta tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi almıştır) ile yürütülen, iki adet 1 yıl süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmayı kapsamaktadır. Bu çalışmalar, birincil sonlanım noktası olarak, akciğer fonksiyonu ölçümlerini ve şiddetli alevlenmeleri içermektedir.

Astım çalışmaları

En azından ICS (≥800 mcg budesonide/gün veya eşdeğeri) +LABA idame tedavisi alan semptomatik hastalarda yürütülen iki adet 1 yıl süreli çalışmada, mevcut tedaviye ek olarak kullanılan tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, akciğer fonksiyonlarında klinik olarak önemli iyileşmeler göstermiştir.

24. haftada, pik ve çukur FEV_1'deki ortalama iyileşme düzeyleri, sırası ile 0,11 litre (%95 GA: 0,063-0,158 L, p<0,0001) ve 0,093 litre (%95 GA: 0,05-0,137 L, p<0,0001) olmuştur. Akciğer fonksiyonlarındaki iyileşme, plasebo ile karşılaştırıldığında, 24 saat süreyle devam etmiştir.

Astım klinik çalışmalarında, semptomatik hastaların (N=453) ICS+LABA+tiotropium ile tedavi edilmesi, ICS+LABA+plasebo tedavisi uygulanan semptomatik hastalarla (N= 454) karşılaştırıldığında, şiddetli astım alevlenmesi riskini yaklaşık %21 oranında azaltmıştır. Ortalama şiddetli astım alevlenmesi sayısı/hasta yılı oranı için risk azalması %20'dir.

Bu durum, astımda kötüleşme riski için %31 düzeyinde bir azalma ve astımda kötüleşme ortalama sayısı/hasta yılı oranı için %24 düzeyinde bir risk azalması ile de desteklenmiştir (Bkz. Tablo 2).

Tablo 2: ICS (≥800 mcg budesonide/gün veya eşdeğeri) +LABA tedavisi kullanırken semptomları devam eden hastalarda görülen alevlenmeler (Astım klinik çalışmaları)

Çalışma	Sonlanım noktası	En azından ICS[a]/LABA tedavisine eklenen tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi (n=453)	En azından ICS[a]/LABA tedavisine eklenen plasebo (n=454)	% Risk azalması (%95 GA)[a]	p-değeri
1 yıl süreli 2 Faz III çalışması, havuz analizi	İlk şiddetli astım alevlenmesine kadar geçen gün sayısı	282[c]	226[c]	21[b] (0,38)	0,0343
	Şiddetli astım alevlenmesi ortalama sayısı/hasta yılı	0,53	0,663	20[d] (0,36)	0,0458
	Astımın ilk kez kötüye gitmesine kadar geçen gün sayısı	315[c]	181[c]	31[b] (18,42)	<0,0001
	Astım kötüleşme ortalama sayısı/hasta yılı	2145	2835	24[d] (9,37)	0,0031

[a] ≥800 mcg budesonide/gün veya eşdeğeri

[b] Tehlike oranı, güven aralığı ve p-değeri, etki olarak sadece tedaviyi alan bir COX orantısal tehlike modelinden elde edilmiştir. Riskteki azalma yüzdesi 100 (1-tehlike oranı).

[c] İlk olaya kadar geçen süre: Hastaların %25/%50'sinin en az bir şiddetli astım alevlenmesi/kötüleşmesi yaşamasına kadar geçen tedavi günü sayısı.

[d] Oluşum oranı, offset olarak log maruziyetin (yıl olarak) kullanıldığı bir Poisson regresyonundan elde edilmiştir. Riskteki azalma yüzdesi: 100 (1- oluşum oranı).

GA: Güven aralığı

Pediyatrik popülasyon:
KOAH
Avrupa İlaç Ajansı EMA, KOAH'ta pediyatrik popülasyonun tüm alt grupları için tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sağlanması zorunluluğunu kaldırmıştır (Pediyatrik kullanım için Bölüm 4.2'ye bakınız).

Astım
Pediyatrik hastalarda (1-17 yaş) persistan astım için klinik Faz III programındaki tüm çalışmalar randomize, çift kör ve plasebo kontrollüdür. Tüm hastalar, bir ICS içeren arka plan tedavileri almıştır.

Şiddetli Astım
Ergenler (12-17 yaş)
12 haftalık astım çalışmasına, bir kontrolörle yüksek doz ICS veya 2 kontrolörle orta doz ICS'de semptomatik olan toplam 392 hasta (130 tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi alan) dahil edilmiştir.

12-17 yaş arası hastalar için yüksek doz ICS, >800-1600 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri bir doz; orta doz ICS, 400-800 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri bir doz olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, 12-14 yaşındaki hastalar ICS dozunu >400 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri ve en az bir kontrolör veya ≥200 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri ve en az iki kontrolör olarak alabilmiştir.

Bu çalışmada tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, arka plan tedavisine ek olarak kullanıldığında akciğer fonksiyonunda plaseboya göre iyileşme göstermiş, ancak tepe ve dip FEV_1'deki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

- 12. haftada, tepe ve çukur FEV_1'deki ortalama iyileşmeler sırasıyla 0,09 litre (% 95 GA : -0,019 ila 0,198 litre, p = 0,1039) ve 0,054 litre (% 95 GA : -0,061 ila 0,168 litre, p = 0,3605) olmuştur.

- 12. haftada tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, sabah ve akşam PEF'i önemli ölçüde iyileştirmiştir (sabah 17,4 L/dk; % 95 GA : 5,1 ila 29,6 L/dk; akşam 17,6 L/dk; %95 GA : 5,9 ila 29,6 L/dk).

Çocuklar (6-11 yaş)
12 haftalık astım çalışmasına, bir kontrolörlü yüksek doz ICS veya 2 kontrolörlü orta doz ICS'de semptomatik olan toplam 400 hasta (130 tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi alan) dahil edildi. Yüksek doz ICS, >400 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri bir doz; orta doz ICS, 200-400 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri bir orta doz olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, arka plan tedavisine ek olarak kullanıldığında, plaseboya göre akciğer fonksiyonunda önemli iyileşmeler göstermiştir.

- 12. haftada, tepe ve çukur FEV_1'deki ortalama iyileşmeler sırasıyla 0,139 litre (% 95 GA : 0,075 ila 0,203 litre, p <0,0001) ve 0,087 litre (% 95 GA : 0,019 ila 0,154 litre, p = 0,0117) olmuştur.

Orta Şiddetli Astım
Ergenler (12-17 yaş)
1 yıllık astım çalışmasında, orta doz ICS'de (12-14 yaş arası hastalar için 200-800 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri veya 15-17 yaş arası hastalar için 400 - 800 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri) semptomatik olan toplam 397 hastada (134 tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi alan) tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, arka plan tedavisine ek olarak kullanıldığında plaseboya göre akciğer fonksiyonunda önemli iyileşmeler göstermiştir.

Çocuklar (6-11 yaş)
Orta doz ICS'de (200-400 mcg budesonid / gün veya eşdeğeri) semptomatik olan toplam 401 hastada (135 tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi alan) 1 yıllık astım çalışmasında tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi arka plan tedavisine ek olarak kullanıldığında, akciğer fonksiyonunda plaseboya göre önemli iyileşmeler göstermiştir.

Çocuklar (1-5 yaş)
Astımlı toplam 101 çocukta (31 tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi alan), bir ICS içeren arka plan tedavileri üzerinde 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz II / III klinik çalışma yürütülmüştür. 98 hastada deneme ilacını uygulamak için yüz maskeli bir hava odası kullanılmıştır.

Çalışmanın birincil amacı güvenliliktir; etkililik değerlendirmeleri keşifseldir.

İlişkili olup olmadığına bakılmaksızın advers olay (AE) bildiren hastaların sayısı ve yüzdesi Tablo 3'te gösterilmektedir. Astım advers olaylarının sayısı, plaseboya kıyasla tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi için daha düşüktür. Keşifsel etkililik değerlendirmeleri, tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi için plasebodan farklılıklar göstermemiştir.

Tablo 3: Astım çalışmasında ≥5 hasta için bildirilen AE'li hastaların sıklığı (1-5 yaş arası çocuklar)

	Plasebo N (%)	Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi N (%)
Hasta sayısı	34 (100)	31 (100)
AE'li hasta sayısı	25 (73,5)	18 (58,1)
Nazofarenjit	5 (14,7)	2 (6,5)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	1 (2,9)	5 (16,1)
Astım*	10 (29,4)	2 (6,5)
Yüksek ateş (pireksi)	6 (17,6)	3 (9,7)

** Tercih edilen "Astım" terimi altındaki MedDRA düşük düzeyli terimler, "Astımın şiddetlenmesi" veya "Astımın alevlenmesi"dir.*

Avrupa İlaç Ajansı EMA, 1 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

Kistik fibroziste klinik etkililik ve güvenlilik

Kistik fibrozis hastalarında klinik geliştirme programı, yaşları 5 ay ve daha büyük 959 hastanın katıldığı, 3 adet çok merkezli çalışmayı içerir. 5 yaşın altındaki hastalarda yüz maskesi ile birlikte bir ara cihaz kullanılmış ve bu hastalar sadece güvenlilik değerlendirmesine dahil edilmiştir. İki pivotal çalışma (bir Faz II doz bulma çalışması ve bir Faz III doğrulama çalışması), tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi (tiotropium 5 mcg: 469 hasta) ve plasebonun (315 hasta) akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini (FEV_1 $EAA_{0\text{-}4saat}$ ve çukur FEV_1 için öngörülen yüzde oranı) 12 haftalık, randomize, çift kör dönemlerde karşılaştırmıştır. Faz III çalışması, 12 aya kadar devam eden, uzun süreli açık bir uzatmayı da içermektedir. Bu çalışmalarda, antikolinerjikler dışındaki tüm solunum ilaçlarının eş zamanlı tedavi olarak kullanılmasına izin verilmiştir (örn: uzun etkili beta agonistler, mukolitikler ve antibiyotikler).

Akciğer fonksiyonları üzerindeki etkiler Tablo 4'te sunulmuştur. Semptomlarda ve sağlık durumunda (Solunum ve Sistemik Semptomlar Anketinde şiddetlenmeler ve Kistik Fibrozis Anketinde yaşam kalitesi) anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.

Tablo 4: 12 hafta sonra başlangıç değerine göre mutlak değişiklikler açısından plaseboya göre uyarlanmış ortalama fark

	Faz II		**Faz III**			
	Tüm hastalar ($N_{tiotropium}$=176, $N_{plasebo}$=168)		Tüm hastalar ($N_{tiotropium}$=293, $N_{plasebo}$=147)		≤11 yaş ($N_{tiotropium}$=95, $N_{plasebo}$=47)	≥12 yaş ($N_{tiotropium}$=198, $N_{plasebo}$=100
	Ortalama (%95 GA)	**P değeri**	**Ortalama** (%95 GA)	**P değeri**	**Ortalama** (%95 GA)	**Ortalama (%95 GA)**
$FEV_1EAA_{0\text{-}4saat}$ (öngörülme %'si)[a] *Mutlak değişiklikler*	**3,39** (1,67, 5,12)	<0,001	**1,64** (-0,27, 3,55)	0,092	**-0,63** (-4,58, 3,32)	**2,58** (0,50, 4,65)
$FEV_1EAA_{0\text{-}4saat}$ (litre) *Mutlak değişiklikler*	**0,09** (0,05, 0,14)	<0,001	**0,07** (0,02, 0,12)	0,01	**0,01** (-0,07, 0,08)	**0,1** (0,03, 0,17)
Çukur FEV_1 (öngörülme %'si)[a]	**2,22** (0,38, 4,06)	0,018	**1,40** (-0,5, 3,3)	0,15	**-1,24** (-5,2, -271)	**2,56** (0,49, 4,62)

Mutlak değişiklikler						
Çukur FEV_1 (litre) *Mutlak değişiklikler*	**0,06** (0,01, 0,11)	0,028	**0,07** (0,02, 0,12)	0,012	**-0,01** (0,08, 0,06)	**0,1** (0,03, 0,17)

[a] ko-primer sonlanım noktaları
GA: Güven aralığı

Kistik fibrozis çalışmalarında gözlenen tüm advers ilaç etkileri, tiotropiumun bilinen istenmeyen etkileridir (Bkz. Bölüm 4.8). On iki hafta süreli çift kör dönemde en sık gözlenen ve ilişkili olduğu düşünülen advers etkiler: öksürük (%4,1) ve ağız kuruluğudur (%2,8).

Kistik fibroziste üzerinde özellikle durulan advers olayları (ilaca bağlı olup olmadığına bakılmaksızın) bildiren hasta sayısı ve yüzdesi, Tablo 5'te gösterilmiştir. Kistik fibrozis belirtisi olduğu kabul edilen belirti ve semptomlar, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, tiotropium ile özellikle 11 yaş ve altındaki hastalarda, sayısal olarak artmıştır.

Tablo 5: 12 haftalık bir tedavi boyunca, kistik fibroziste üzerinde özellikle durulan advers olayları (ilaçla ilişkili olup olmadığına bakılmaksızın gösterilmiştir) yaşayan hastaların yaş gruplarına göre yüzdesi (Faz II ve Faz III havuzu)

	≤ 11 yaş		≥ 12 yaş	
	$N_{plasebo}$=96	$N_{tiotropium}$=158	$N_{plasebo}$=215	$N_{tiotropium}$=307
Abdominal ağrı	7,3	7	5,1	6,2
Konstipasyon	1	1,9	2,3	2,6
Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	0	0	1,4	1,3
Solunum yolu enfeksiyonları	34,4	36,7	28,4	28,3
Artmış tükürük salgısı	1	5,1	5,6	6,2
Alevlenmeler	10,4	14,6	18,6	17,9

"Distal intestinal obstrüksiyon sendromu" ve "Artmış tükürük salgısı" tercih edilen düzeydeki MedDRA terimleridir. "Solunum yolu enfeksiyonları,", MedDRA üst düzey terimidir. "Abdominal ağrı", "Konstipasyon" ve "Alevlenmeler", MedDRA tercih edilen terimleridir.

Plaseboya randomize edilen 34 hasta (%10,9) ve tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisine randomize edilen 56 hastada (%12) bir ciddi advers olay gözlenmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı EMA, 1 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

a) Genel:

Tiotropium bromür, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir ve suda çok az çözünür. Tiotropium bromür, püskürtme inhalatörü ile uygulanan inhalasyon çözeltisi şeklinde bulunmaktadır. İnhale edilen dozun yaklaşık %40 kadarı, hedef organ olan akciğerde, kalan miktar ise gastrointestinal kanalda tutulur. Aşağıda açıklanan farmakokinetik verilerin bazıları, tedavi için önerilenden daha yüksek dozlar ile elde edilmiştir.

b) Etkin maddenin ilacın uygulanmasından sonraki genel özellikleri:

Emilim:

Sağlıklı genç gönüllülerce çözeltinin inhalasyonundan sonra elde edilen üriner atılım verileri, inhale edilen dozun yaklaşık %33'ünün sistemik dolaşıma ulaştığını düşündürmektedir Oral tiotropium bromür çözeltilerinin mutlak biyoyararlanımı, %2-3'tür. Yiyeceklerin kuaterner amonyum bileşiklerinin emilimini etkilemesi beklenmez.

Maksimum tiotropium plasma konsantrasyonları inhalasyondan 5-7 dakika sonra gözlenmiştir.

KOAH hastalarında, kararlı durum pik tiotropium plazma düzeyleri 10,5 pg/ml'ye erişir ve çoklu kompartman modeli şeklinde hızla azalır. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları 1,60 pg/ml'dir.

Aynı dozun astımlı hastalara uygulanmasından 5 dk. sonra 5,15 pg/ml düzeyinde bir kararlı durum pik plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

Püskürtme inhaleri ile tiotropiumun inhalasyonunu takiben tiotropiuma sistemik maruziyet kuru toz inhaler cihazı ile inhale edilen tiotropiuma 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, tiotropium bromürün 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 bromür, enzimatik olmayan bir yol ile alkol (N-metilskopin) ve asit bileşiğine (ditiyenilglikolik asit) parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörler üzerinde etkisizdir. İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleri

ile 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. Karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalar, bu enzimatik yolağın CYP2D6 (ve 3A4) inhibitörleri olan kinidin, ketokonazol ve gestoden ile inhibe edilebildiğini göstermiştir. Böylelikle CYP2D6 ve 3A4, dozun daha küçük bir bölümünün eliminasyonundan sorumlu metabolik yolakta yer alırlar. Tiotropium bromür, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Eliminasyon:
Sağlıklı gönüllüler ve KOAH hastalarında, inhalasyon sonrasında tiotropiumun efektif yarılanma ömrü 27-45 s arasındadır. Astımlı hastalarda efektif yarılanma ömrü 34 saattir. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan bir dozdan sonra total klerens 880 mL/dk'dır. İntravenöz uygulanan tiotropium bromür, esas itibariyle idrar yoluyla değişmeden atılır (%74). Çözelti KOAH hastaları tarafından inhale edildikten sonra, kararlı durumda dozun %18,6'sı (0,93 mcg) idrarla atılır, kalanı başlıca bağırsaklarda emilmemiş ilaç olarak feçes ile atılır.

Çözeltinin sağlıklı gönüllüler tarafından inhalasyonundan sonra dozun %20,1-29,4'ü idrarla atılırken, geri kalanı başlıca bağırsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir.

Astım hastalarında, dozun %11,9'u (0,595 mcg), kararlı durumda, dozdan sonraki 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır. Tiotropium bromürün renal klerensi, kreatinin klerensinden daha yüksektir; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir.

KOAH hastalarınca günde bir kez inhalasyonun sürekli alımından sonra farmakokinetik kararlı hale 7 günde erişilir; sonrasında herhangi bir birikim olmaz.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Tiotropium bromür, terapötik aralıkta, intravenöz uygulama, kuru toz inhalasyonu ve çözelti inhalasyonu sonrasında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik popülasyon:
Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropium bromürün renal klerensinde bir azalma ile ilişkili bulunmuştur (65 yaşından küçük KOAH hastalarında 347 mL/dk ve 65 yaşındaki ve üzerindeki KOAH hastalarında 275 mL/dk). Bu durum $EAA_{0-6,ss}$ veya $C_{maks,ss}$ değerlerindeki artışla uyumlu bir sonuç değildir. Astımlı hastalarda, yaşla birlikte tiotropiuma maruziyette bir farklılık bulunmamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Hafif böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi [KL_{KR}] 50-80 mL/dk) olan KOAH hastalarında tiotropiumun günde bir kez inhale edilmesini takiben kararlı halde, normal böbrek fonksiyonu

(KL_{KR} >80 mL/dk) olan hastalarla karşılaştırıldığında $EAA_{0-6,ss}$ çok hafif daha yüksek (%1,8-30 arasında daha yüksek) ve $C_{maks,ss}$ değerleri benzer olmuştur.

Orta ile şiddetli böbrek bozukluğu (KL_{KR} <50 mL/dk) olan KOAH hastalarında normal böbrek fonksiyonu olan KOAH hastaları ile karşılaştırıldığında tek doz intravenöz tiotropium bromür uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlanmış ($EAA_{0-4saat}$ değerinde %82 artış ve C_{maks}'da %52 artış) olup bu durum kuru toz inhalasyonundan sonra ki plazma konsantrasyonları ile de doğrulanmıştır.

Hafif derecede renal bozukluğu (KL_{KR} 50-80 mL/dk) olan astımlı hastalar, renal fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, inhale edilen tiotropium maruziyetinde önemli artışlar olmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin tiotropiumun farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmemektedir. Tiotropium büyük çoğunlukla renal eliminasyon yoluyla (sağlıklı genç gönüllülerde %74) ve enzimatik olmayan basit ester parçalanmasıyla farmakolojik olarak inaktif ürünlere ayrılarak vücuttan atılmaktadır.

Japon KOAH hastaları:
Çapraz çalışma karşılaştırmasında, tiotropium inhalasyonunu takiben ortalama pik tiotropium plasma konsantrasyonları, dozlamadan 10 dakika sonra kararlı halde Japonlarda beyaz KOAH hastalarına nazaran %20 ila %70 daha yüksekti. Ancak beyaz hastalara kıyasla Japon hastalarda daha yüksek mortalite veya kardiyak risk belirtisi yoktu. Diğer etnisiteler veya ırklar için yetersiz farmakokinetik veri vardır.

Pediyatrik hastalar:
<u>Astım</u>
Tiotropiuma tepe ve toplam maruziyet (EAA ve üriner atılım) 6-11 yaş arası, 12-17 yaş arası ve 18 yaş ve üstü astımlı hastalar arasında benzerdir. İdrar atılımına bağlı olarak, 1-5 yaş arasındaki hastalarda tiotropiuma toplam maruziyet, diğer yaşlı gruplara göre %52-60 daha düşüktür. Vücut yüzey alanına göre ayarlandığında toplam maruziyet verilerinin tüm yaş gruplarında benzer olduğu bulunmuştur. Tiotropium püskürtme inhalasyon çözeltisi, 1-5 yaş arasındaki hastalara yüz maskeli hava odası ile uygulanmıştır.
<u>KOAH</u>
KOAH programında hiç pediyatrik hasta yoktur (Bkz. Bölüm 4.2). Pediyatrik hastalar, erişkin hastaları da kapsayan kistik fibrozis klinik programının bir parçası olarak çalışılmıştır.
<u>Kistik Fibrozis</u>
Beş yaşında ve daha büyük kistik fibrozis hastalarında, 5 mcg tiotropium inhalasyonundan sonra, kararlı durumda, dozlamadan 5 dakika sonra tiotropium plazma düzeyi 10,1 pg/ml olmuş ve sonrasında hızla azalmıştır. Ara cihaz ve yüz maskesi kullanan 5 yaşından küçük kistik fibrozis hastalarında bulunan doz fraksiyonu, 5 yaşında ve daha büyük kistik fibrozis hastalarında gözlenenden 3-4 kat daha düşük bulunmuştur. Beş yaşından küçük kistik fibrozis hastalarında tiotropium maruziyeti vücut ağırlığı ile ilişkilidir.

Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler:
Farmakokinetik ve farmakodinamik arasında doğrudan bir ilişki yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesini kapsayan konvansiyonel çalışmalarda gözlenen pek çok etki, tiotropium bromürün antikolinerjik etkileri ile açıklanabilir. Hayvanlarda tipik olarak yiyecek tüketiminde azalma, vücut ağırlığının artışında inhibisyon, ağız ve burun kuruluğu, lakrimasyonda ve salivasyonda azalma, midriyazis ve kalp hızında artış gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında kaydedilen diğer ilişkili etkiler şunlardır: sıçan ve farelerde rinit, nasal kavite ve larinkste epiteliyal değişikliklerle beliren solunum yollarında hafif iritasyon, sıçanlarda mesanede proteinli depositler ve litiyazis ile birlikte prostatittir.

Postnatal 7. gün ile seksüel matürasyona kadar olan dönemde ilaca maruz kalan juvenil sıçanlarda, tekrarlı doz toksisite çalışmalarında gözlenen aynı direkt veya indirekt farmakolojik değişikliklerin yanısıra rinit de gözlenmiştir. Sistemik toksisite bildirilmemiş ve ana gelişim parametrelerinde, trakeal veya ana organ gelişimlerinde ilgili bir toksikolojik etki görülmemiştir.

Gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya postnatal gelişim ile ilgili zararlı etkiler sadece maternal toksik doz düzeylerinde gösterilmiştir. Tiatropium bromür, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda yapılan genel bir üreme ve fertilite çalışmasında, tedavi edilen anne/babada veya yavrularında hiçbir dozda fertilite veya çiftleşme performansı ile ilgili bir advers etki görülmemiştir.

Solunumla ilgili (irritasyon) ve ürogenital (prostatit) değişiklikler ve üreme toksisitesi, lokal veya sistemik olarak, terapötik maruziyet düzeylerinin 5 katından daha fazla maruziyet durumlarında gözlenmiştir. Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili çalışmalar, insanlar üzerinde özel bir zararlı etki ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Disodyum edetat dihidrat
Saf su
pH ayarlaması için hidroklorik asit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.
İlk açılıştan sonraki kullanım raf ömrü 3 ay.

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

Alüminyum silindir içinde plastik kap, entegre kapatma halkası ve koruyucu mühür ile birlikte plastik kapak.
Her AIRFECT NEUCLOUD inhalatörü 30 doz (60 puf) 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
Faks : 0212 481 61 11
e-mail : info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/374

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.09.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ