

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOFORM discair 18/12 mcg inhalasyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus*	22 mcg
Formoterol fumarat dihidrat	12 mcg
*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer	

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister.

Blisterlenebilen alu folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkin KOAH hastalarında görülen semptomların giderilmesine yönelik idame tedavisinde bronkodilatör olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

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

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, inhalasyon cihazı kullanılarak yapılmalıdır.

Önerilen doz aşılmamalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

TİOFORM, sadece oral inhalasyon içindir.

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

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

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımını için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

TİOFORM'un içeriğindeki tiotropium, böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. Bununla birlikte esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dak) tiotropium kullanımı yakından izlenmelidir. TİOFORM'un içeriğindeki formoterol için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektiğini gösteren klinik çalışma da bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TİOFORM'un içeriğindeki tiotropium önerilen dozlarda kullanılabilir. Formoterol için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektiğini gösteren klinik çalışma da bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda TİOFORM'un içeriğindeki tiotropiumun etkililik ve güvenliliğine ilişkin deneyim bulunmadığından 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

TİOFORM inhalasyon için toz içeren blisteri önerilen dozlarda kullanabilirler. Bununla birlikte, TİOFORM'un içeriğindeki formoterol ile ilgili olarak etkinlik ve güvenilirlik açısından genç ve yaşlılar arasında önemsenecek farklılıklar olmamakla beraber, bazı yaşlılarda daha güçlü bir duyarlılığın söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropium ya da oksitropiuma, formoterol fumarata ve/veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiotropium

TİOFORM günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörüdür, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

TİOFORM uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

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

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Yeni (<6 ay) miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda; stabil olmayan veya yaşamı tehdit edici veya girişim gerektiren veya son 1 yıl içinde tedavisinde değişiklik yapılmış kardiyak aritmi durumlarında; son 1 yıl içinde kalp yetmezliği nedeniyle (NYHA Sınıf III veya IV) hastaneye

yatırılan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu koşullar antikolinerjik etki mekanizmasından etkilenebilir.

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

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

Antikolinerjik ilaçlarla gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine sebep olabilir.

Formoterol

Eşlik eden şartlar

Formoterol kullanan hastalarda aşağıdaki durumların varlığında, özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere, özel dikkat ve denetleme gereklidir: İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler (özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok), şiddetli kardiyak dekompanasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, tirotoksikoz, QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama ($QTc > 0.44$ saniye; bkz. Bölüm 4.5).

Daha önceden kardiyak problemleri bulunan ve teofilin ile formoterol'ü bir arada kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Formoterol dahil beta₂ uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda TİOFORM tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi :

Formoterol dahil beta₂-agonist tedavisi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir. Hipoksi ve birlikte uygulanan tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebileceğinden, şiddetli astımlı hastalarda özel bir dikkat önerilir (bkz. Bölüm 4.5). Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Paradoksal bronkospazm :

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

Formoterol gibi uzun etkili beta₂-agonistler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Uzun etkili beta agonistlerin veya inhale kortikosteroidlerin tiotropium maruziyetini değiştirmedeği bulunmuştur.

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

Formoterol

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

Diğer semptomimetik maddelerin birlikte verilmesi, formoterolün istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin formoterolden kaynaklanan taşikardiyi artırabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi, beta₂ agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Hipokalemi, kalp glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir.

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Beta adrenerjik blokerler formoterolün etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden formoterol, zorunlu olmadıkça, beta adrenerjik blokerler (göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

Formoterol, beta-blokerlerin (beta₁-selektif) bradikardik etkisini azaltabilir.

Antikolinergik ilaçlar formoterolün bronkodilatör etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tiotropiumun kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalara dayanan veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, klinik olarak ilgili dozlarda üreme toksisitesi açısından direkt veya indirekt zararlı etkilere işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel riski bilinmemektedir.

Formoterolün gebelik döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Daha güvenli bir alternatif olduğu takdirde gebelik dönemi (özellikle hamileliğin sonunda ve doğum esnasında) süresince kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer beta₂ adrenerejik uyarıcılar gibi formoterol de, uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle doğum sürecini baskılayabilir.

Bu nedenle TİOFORM, gebe kadınlarda beklenen yararları, henüz doğmamış fetüs ya da bebek üzerindeki herhangi bir olası riske karşı ağır basmadığı sürece kullanılmamalıdır.

TİOFORM, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tiotropiumun insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, tiotropium uzun etkili bir maddedir ve emziren annelerde önerilmemektedir.

Formoterolün emzirme döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Formoterolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Etkin madde emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Formoterol kullanan anneler emzirmemelidir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Tiotropium için fertilite ile ilgili klinik veri yoktur. Tiotropium ile yürütülen bir klinik dışı çalışmada, fertilite açısından, herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve

doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir.

Formoterolün insan fertilitesi üzerinde etkisi hakkında veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı olaylarının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir. Baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara, araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tiotropium

Güvenlilik profili özeti

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinergik özelliklerine bağlanabilir.

Advers reaksiyonların tablolı özeti

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları için belirlenen sıklıklar, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 28 plasebo kontrollü klinik araştırmaya ait havuzun tiotropium grubunda (9,647 hasta) gözlenen advers reaksiyonların ham (crude) insidans oranlarına (yani, tiotropiuma atfedilen olaylar) dayanmaktadır.

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranlarına göre verilmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil)

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Uykusuzluk

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, göz içi basıncında artış

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpasyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Farenjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, burun kanaması, larenjit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Gastroözofajiyal reflü hastalığı, konstipasyon, orofarenjiyal kandidiyazis

Seyrek: İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil), gingivitis, glossit, disfaji, stomatit, bulantı

Bilinmiyor: Diş çürümesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem

Bilinmiyor: Deri enfeksiyonu ve deri ülseri, deride kuruluk

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Eklemlerde şişme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar yapmada güçlük

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Kontrollü klinik çalışmalarda, yaygın olarak görülen istenmeyen etkiler hastaların yaklaşık %4'ünde ortaya çıkan ağız kuruluğu gibi antikolinergik etkilerdir. 28 klinik çalışmada tiotropium ile tedavi edilen 9.647 hastanın 18'i (%0.2) ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

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

Diğer özel popülasyonlar

İlerleyen yaşla birlikte antikolinergik etkilerde artış görülebilir.

Formoterol

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Bağırsık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık (bronkospazm, ürtiker, kaşıntı, egzantem dahil)

Çok seyrek: Hipotansiyon, anjiyonötrotik ödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, ve uykusuzluk

Yaygın olmayan: Baş dönmesi.

Çok seyrek: Tat alma duyusu bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller)

Çok seyrek: Periferik ödem, Angina pektoris, QTc aralığı uzaması, kan basıncında değişiklikler

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Kan basıncında değişiklik

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm, boğaz irritasyonu, akut astım alevlenmesi

Bilinmiyor: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

Pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen istenmeyen etkiler

Formoterol ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, güvenilir bir şekilde sıklığı belirlemek mümkün değildir; dolayısıyla bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipokalemi, hiperglisemi.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT uzaması, anjina pektoris, atriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan basıncında artış (hipertansiyon dahil).

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, çok seyrek olarak paradoksikal bronkospazm görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Beta2-agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

Yardımcı madde laktoz, alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilecek, düşük miktarlarda süt proteinleri içerir.

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

Yüksek dozlarda tiotropium bromür, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mikrogram tiotropium bromür dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında hiçbir sistemik antikolinergik istenmeyen etki görülmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde 170 mikrogram doza kadar tiotropium bromürün yedi gün uygulanmasını takiben ağız kuruluğu dışında ilgili bir advers etki gözlenmemiştir. KOAH hastalarında yapılan çoklu doz bir çalışmada, 4 hafta boyunca günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür uygulanması ile önemli bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

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

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

Formoterol

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar, Adrenerjik kombinasyonları

ATC kodu: R03AL

Tiotropium

Etki mekanizması

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

Antagonizmanın yarışmacı ve geri-dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M₃ reseptörlerinden son derece yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı-ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce, kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir.

Farmakodinamik etkiler

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

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

Kardiyak elektrofizyoloji

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium verilmişti) dördü 1 yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktadır. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki ipratropium kontrollü araştırmadan oluşmuştur. Altı ay süreli araştırmalar, hem salmeterol hem de plasebo kontrollüdür.. Bu çalışmalar, akciğer fonksiyonlarının, dispne, KOAH'ta alevlenme şeklindeki sağlıkla ilgili sonuçlanım ölçümlerinin ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içermiştir.

Akciğer fonksiyonu

Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁ ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açmış ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı olmuştur. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başlanmış ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içinde ulaşılmıştır. Tiotropium sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirmiştir. Tiotropium bromürün bronkodilatör etkisi, herhangi bir tolerans belirtisi olmaksızın, 1 yıl boyunca devam etmiştir.

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

Uzun dönem klinik çalışmalar (6 ay ve 1 yıl)

Dispne, Egzersiz toleransı

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

Dispnedeki iyileşmenin egzersiz toleransı üzerindeki etkisi, 433 orta-şiddetli KOAH hastasında yürütülen, 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda, 6 hafta süreli tiotropium tedavisi, bisiklet ergometrisinin semptomlarla sınırlanan dayanıklılık süresini anlamlı oranda (plasebo ile karşılaştırıldığında, %75 maksimum çalışma kapasitesinde %19.7 (Çalışma A) ve %28.3 (Çalışma B) oranında) iyileştirmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

492 hastada yürütülen, 9 ay süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropium, St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire=SGRQ) total skoru ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Tiotropium ile tedavi edilen hastalardan SGRQ total skorunda anlamlı iyileşmeler (yani >4 birim) gösteren hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında, %10.9 daha yüksek bulunmuştur (tiotropium gruplarında %59.1'e karşı plasebo grubunda %48.2, p=0.029). Gruplar arasındaki ortalama farklılık 4.19 birimdir (p=0.001; güven aralığı 1.69-6.68). SGRQ skoru alt alanlarındaki iyileşmeler, "semptomlar" için: 8.19 birim, "aktivite" için: 3.91 birim ve "günlük yaşam üzerindeki etkileri" için 3.61 birimdir. Bu alt alanların tümündeki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlıdır.

KOAH alevlenmeleri

1.829 orta-şiddetli KOAH hastasını içeren bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, tiotropium bromür KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%32.2'den %27.8'e) sağlamış ve alevlenme sayısında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde %19 oranında azaltmıştır (1.05 olay/maruziyet hasta yılından 0.85 olay/maruziyet hasta yılına). Ayrıca, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastaların oranı, tiotropium bromür grubunda %7.0 ve plasebo grubunda %9.5 olmuştur (p=0.056). KOAH nedeniyle hastaneye yatanların sayısı %30 oranında azalmıştır (0.25 olay/maruziyet hasta yılından 0.18 olay/maruziyet hasta yılına).

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

Tablo 1. Alevlenme sonlanım noktalarının özeti

Sonlanım noktası	Tiotropium 18 mikrogram N = 3.707	Salmeterol 50 mikrogram N = 3.669	Oran (%95 GA)	P değeri
İlk alevlenmeye kadar geçen zaman (gün) [†]	187	145	0.83 (0.77-0.90)	<0.001
İlk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen süre [§]	-	-	0.72 (0.61-0.85)	<0.001
≥1 alevlenme geçiren hasta, n (%)*	1,277 (34,4)	1,414 (38,5)	0.90 (0.85-0.95)	<0.001
≥1 şiddetli (hastaneye yatma) alevlenme geçiren hasta, n (%)*	262 (7.1)	336 (9.2)	0.77 (0.66-0.89)	<0.001

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

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

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

Salmeterol ile karşılaştırıldığında, tiotropium ilk alevlenmeye kadar geçen zamanı uzatmış (187 güne karşı 145 gün), riskte %17 oranında düşme sağlamıştır (tehlike oranı 0.83; %95 güven aralığı (GA) 0.77-0.90; p<0.001).

Tiotropium aynı zamanda ilk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zamanı da uzatır (tehlike oranı 0.72; %95 GA 0.61-0.85; p<0.001).

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

5.993 randomize hastada yürütülen (3.006 hasta plasebo ve 2.987 hasta tiotropium almıştır) 4 yıl süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropium ile elde edilen FEV₁ iyileşmesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 yıl süreyle tutarlı bir seyir izlemiştir. Tiotropium grubunda ≥45 ay tedaviyi tamamlayan hasta oranı plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (%63.8'e karşı %55.4, p<0.001). FEV₁'deki azalmanın yıllık oranı tiotropium ile plasebo arasında benzerdi. Tedavi sırasında ölüm riskinde %16 azalma mevcuttu. Ölüm insidans hızı plasebo grubunda 4.79/100 hasta yılına karşı tiotropium grubunda 4.10/100 hasta yılı bulunmuştur (tehlike oranı (tiotropium/plasebo)=0.84, %95 GA=0.73, 0.97). Tiotropium ile tedavi respiratuvar yetmezlik (advers olay bildirimleri ile kaydedilmiştir) riskini %19 oranında (2.09'a karşı 1.68 vaka/100 hasta yılı, rölatif risk (tiotropium/plasebo)=0.81, %95 GA = 0.65, 0.999) düşürmüştür.

Tiotropium aktif kontrollü çalışma

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

İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen zaman, tiotropium inhalasyon tozu ve tiotropium inhalasyon çözeltisi çalışmasında sayısal olarak benzerdir (tehlike oranı (tiotropium inhalasyon tozu/tiotropium inhalasyon çözeltisi) 1.02'dir, %95 GA 0.97-1.08). İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen medyan gün sayısı, tiotropium inhalasyon tozu için 719 gün ve tiotropium inhalasyon çözeltisi için 756 gündür.

Tiotropium inhalasyon tozunun bronkodilatör etkisi 120 hafta boyunca devam etmiştir ve tiotropium inhalasyon çözeltisi ile benzerdir. Tiotropium inhalasyon çözeltisine karşı tiotropium inhalasyon tozu için çukur FEV₁'deki ortalama farklılık 0,01 litredir (%95 GA - 0.018-0.038 l).

Tiotropium inhalasyon çözeltisi ile tiotropium inhalasyon tozunu karşılaştıran pazarlama sonrası TIOSPIR çalışmasında, vital durum takibini de içeren tüm nedenlere bağlı mortalite, çalışma sırasında tiotropium inhalasyon tozu ve inhalasyon çözeltisi için benzer bulunmuştur (tehlike oranı (tiotropium inhalasyon tozu/tiotropium inhalasyon çözeltisi) 1.04, %95 GA 0.91-1.19).

Pediyatrik popülasyon

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

Formoterol

Formoterol güçlü ve seçici bir beta 2 adrenerjik uyarıcıdır. Geri dönüşlü soluk yolu tıkanmaları olan hastalarda bronkodilatör bir etki gösterir. Etkisi çabuk (1-3 dakika içinde) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgindir.

Formoterol, pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden lökotrienlerin ve histaminin salıverilmesini inhibe eder. Hayvanlarda yapılan deneylerde; ödemin ve iltihap hücrelerinin toplanmasının inhibisyonu gibi bazı antiinflamatuvar özellikler gözlenmiştir.

Kobay trakeasındaki *in vitro* çalışmalar; rasemik formoterolün ve bunun (R,R)- ve (S,S)-enantiomerlerinin, ileri derecede selektif beta2-adrenoseptör agonistleri olduklarını göstermiştir. (R,R)-enantiomerden 800-1000 kat daha az potent olan (S,S)-enantiomeri, (R,R)-enantiomerin trakea düz kası üzerindeki aktivitesini etkilemez. Enantiomerlerden herhangi birinin rasemik karışıma tercih edilmesini gerektirecek herhangi bir farmakolojik neden yoktur.

Formoterolün insanlarda inhale edilen alerjenler, egzersizin, soğuk hava, histamin ve metakolinin neden olduğu bronkospazmı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

Günde iki kez 12 mcg veya günde iki kez 24 mcg dozlarda formoterol kullanımının, stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda hızlı etkiyle bronkodilatasyon sağladığı, etkisinin en az 12 saat sürdüğü ve “Saint George Solunum Yolları Anketi” sonucuna göre yaşam kalitesi açısından kişisel faydayı beraberinde getirdiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium

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

TİOFORM'un içeriğinde güçlü, seçici bir beta 2 adrenerjik uyarıcı olan formoterol bulunmaktadır. Formoterolün plazma farmakokinetiği verileri sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve KOAH hastalarında terapötik dozların inhale edilmesi ile derlenmiştir. İdrarda saptanan ve sistemik maruziyetin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan değişime uğramamış formoterol düzeyleriyle, plazmadaki ilaç farmakokinetiği verileri arasında korelasyon vardır. İdrar ve plazma için hesaplanan eliminasyon yarı ömürleri birbirine yakındır.

Emilim:

Tiotropium

Sağlıklı genç gönüllüler tarafından kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Aynı nedenle besinlerin tiotropium absorpsiyonu üzerinde etkili olması beklenmemektedir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan 5-7 dakika sonra gözlenmiştir.

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

Formoterol

Uygulanan formoterol hacminin %90'a kadar olan kısmının yutulması ve gastrointestinal sistemden emilmesi muhtemeldir. Bu, oral formülasyonun farmakokinetik özelliklerinin büyük ölçüde inhalasyon tozu için de geçerli olduğu anlamına gelir.

300 mikrograma kadar olan oral formoterol fumarat dozları gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oral alımı takiben 0,5-1 saat sonra, değişmemiş maddenin doruk plazma derişimlerine ulaşılır. 80 mikrogramlık dozun, %65'i veya daha fazlası emilir. 40-160 mikrogram/gün dozunda tekrarlanan oral uygulama belirgin madde birikimine neden olmaz.

Formoterol, terapötik dozlarda inhale edildikten sonra, bilinen analiz yöntemleriyle plazmada saptanamaz. İdrarla atılım hızlarına ilişkin analizler, inhale formoterolün hızla emildiğini düşündürür. 12-96 mikrogramlık dozun inhalasyon yoluyla uygulanmasından 1-2 saat sonra maksimum atılım hızına ulaşılır. Terapötik düzeyin üzerinde (120 mikrogram tek doz) bir dozun inhalasyon yoluyla alınmasından 5 dakika sonra doruk plazma derişimine (266 pikomol/l) ulaşılır. 12 hafta süreyle, günde iki kez 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen, geri dönüşümlü bileşeni olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6 saat sonraki formoterol derişimleri, sırasıyla, 11.5 ve 25.7 pikomol/l ve 23.3 ve 50.3 pikomol/l arasında bulunmuştur.

İnhalasyon için tozun (12-24 mikrogram) ve iki farklı aerosol formülasyonun (12-96 mikrogram) kullanımından sonra formoterolün kümülatif üriner atılımı, dolaşımdaki formoterol miktarının doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir.

Dağılım:

Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Formoterol

Formoterol %34'ü albümine olmak üzere %61-64'ü plazma proteinlerine bağlıdır. Terapötik dozlarla erişilen derişim aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Biyotransformasyon:

Tiotropium

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

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

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

Formoterol

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjügasyonu ve ardından yine sülfat konjügasyonun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunda (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunda (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzimin katalizör rolünü oynuyor olması; formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

Eliminasyon:

Tiotropium

Tiotropiumun efektif yarılanma ömrü, KOAH hastalarında, 27-45 gündür. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranında olmuştur. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). KOAH hastalarında kuru toz inhalasyonununun ardından kararlı duruma kadar üriner ekskresyon, 24 saat içinde, değişmemiş ilacın %7'sidir (1,3 mcg) geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. Tiotropiumun renal klerensi, kreatinin klerensini geçer; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 7nci günde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Formoterol

Formoterolün yarı ömrü incelenen zaman aralığına bağlıdır. Oral uygulamayı takiben 6., 8. veya 12. saatlerde ölçülen plazma veya kan konsantrasyonları temel alındığında, eliminasyon yarı ömrünün 2-3 saat olduğu görülür. İnhalasyondan sonraki 3. ve 16. saatlerde idrarla atılım oranları dikkate alındığında ise yarı ömrünün 5 saat olduğu görülmüştür.

Formoterol ve metabolitleri vücuttan tamamen uzaklaştırılır. Oral uygulanan dozun 2/3'ü idrar yoluyla ve 1/3'ü feçes yoluyla atılırlar. Uygulanan dozun % 6 ila 9'u idrarda değişmemiş olarak bulunur. Formoterolün renal klerensi 150 mL/dk.'dır. Rutin idrar atılımı analizlerinde formoterolün hızla atıldığı görülmüştür. 12-96 mcg uygulamasının ardından, inhalasyondan 1 ila 2 saat sonra maksimum atılım hızına ulaşır

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tiotropium

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

Formoterol

Formoterolün farmakokinetiği incelenen doz aralığında doğrusaldır (20-300 mikrogram).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Tiotropium

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Bkz. 4.2.

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

Böbrek yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Japon KOAH hastaları:

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

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler:

Doğrudan bir ilişki yoktur.

Formoterol:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Formoterolün karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Formoterolün yaşlı hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Cinsiyet:

Formoterol farmakokinetiği, hastaların kilosuna göre düzeltildikten sonra, erkeklerle kadınlar arasında, istatistik anlama sahip fark göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tiotropium

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi için yürütülen konvansiyonel çalışmalarda gözlenen birçok etki, tiotropium bromürün antikolinergik özellikleriyle açıklanabilir. Tipik olarak, hayvanlarda, gıda tüketiminde azalma, vücut ağırlığı artışının inhibisyonu, ağız ve burunda kuruluk, lakrimasyonda ve tükürük salgısında azalma, midriyaz ve kalp atım hızında artma gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında kaydedilen diğer ilgili etkiler, sıçan ve farelerde rinit ve nazal boşluk ve larinkste epitelyal değişikliklerle ortaya çıkan hafif solunum yolu irritasyonu ile sıçanlarda proteinli depozitlerle birlikte prostatit ve idrar torbasında taş oluşumudur.

Gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerindeki zararlı etkiler, sadece anneye toksik olan doz düzeylerinde gösterilmiştir. Tiotropium bromür, sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda yürütülen genel bir üreme ve fertilité çalışmasında, ilaç uygulanan ebeveynlerin veya yavrularının fertilité veya çiftleşme performansı üzerinde, hiçbir dozda, hiçbir advers etki saptanmamıştır.

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

Formoterol

Mutajenisite:

DeneySEL bitiş noktaları geniş bir alanı kapsayan mutajenik etki testleri yapılmış; hiç bir *in vitro* veya *in vivo* testte genotoksik etki bulunmamıştır.

Karsinojenisite:

Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki yıllık çalışmalarda, herhangi bir karsinojenik potansiyel görülmemiştir. Çok yüksek dozlarla muamele edilmiş erkek farelerde selim adrenal subkapsüler

hücre tümörleri görülme sıklığı hafifçe yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulgu, yüksek dozlarda dışı genital organındaki selim düz kas tümörlerinin ve her iki cinsiyette görülen karaciğer tümörlerinin görülme sıklığında artış şeklinde patolojik değişikliklerin olduğu ikinci bir fare çalışmasında görülmemiştir.

Çeşitli doz aralıklarında sıçanlarda yapılan iki çalışmada, mezovariyal leyomiyomlarda artış görülmüştür. Bu selim neoplazmalar sıçanların beta₂-adrenerjik ilaçların yüksek dozları ile uzun süreli tedavisinde genellikle görülürler. Over kistleri ve selim granuloza/tekal hücreli tümörlerde de artış görülmüştür; beta-agonistlerin sıçanlarda overlere, çok muhtemelen kemiricilere has olan, etkileri olduğu bilinmektedir. Daha yüksek dozların kullanıldığı birinci çalışmada bildirilen diğer birkaç tip tümör, kontrol grubundakilere benzer sıklıkta görülmüş ve daha düşük doz kullanılan çalışmalarda görülmemiştir.

Tümör sıklıklarının hiçbiri ikinci çalışmada kullanılan en düşük doz (insanlarda formoterolün tavsiye edilen maksimum dozundan beklenenden 10 kat daha yüksek sistemik düzeye yol açan bir doz) da istatistiksel olarak anlamlı bir dereceye yükselmemiştir.

Bu bulgulara ve mutajenik potansiyelinin olmamasına dayanarak, formoterolün terapötik dozlarda kullanımının karsinojenik bir riski olmadığı hükmüne varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (inek sütü kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

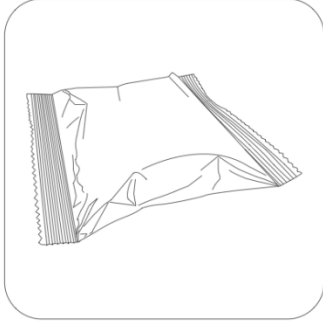
TİOFORM discair 18/12 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, güvenlik ambalajı içerisinde, karton kutuda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

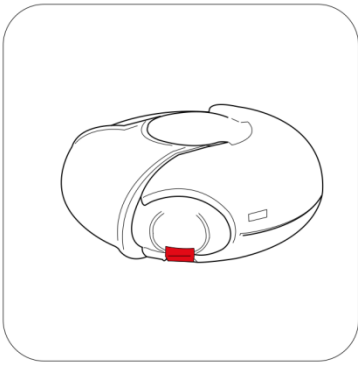
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon cihazı kullanılmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarılmalıdır.



İnhalasyon cihazı, ambalajdan çıkarıldığında kapalı durumda olacaktır.



Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir. Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazını kullanmak kolaydır. İlaç alınacağı zaman yapılacak işlemler aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

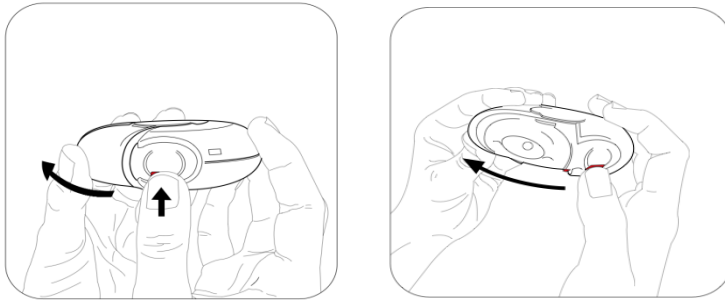
1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

TİOFORM İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

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

1.Açma-İnhalasyon cihazı nasıl kullanılmalıdır?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için kırmızı düğmeye basılarak dış kapağın itilmesi yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazı ağızlığı hastanın kendisine dönük olacak şekilde tutulmalıdır. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynanmamalıdır.



2.İçine çekme

İlaç içe çekilmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.

- İnhalasyon cihazı ağızdan uzak tutulmalıdır. Nefes rahatça yapabileceği kadar dışarı verilmelidir.
- Asla inhalasyon cihazının içine nefes verilmemelidir.



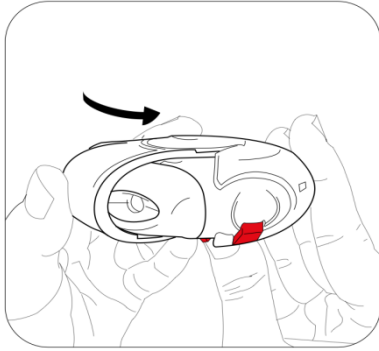
- Ağızlık dudaklara yaslanmalıdır. Uzun ve derin nefes alınmalı; nefes burundan değil, inhalasyon cihazının içinden alınmalıdır.



- İnhalasyon cihazı ağızdan uzaklaştırılmalıdır.
- 10 saniye veya rahatça tutulabildiği kadar uzun bir süre nefes tutulmalıdır.
- Yavaşça nefes verilmelidir.

3.Kapatma

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



UNUTULMAMASI GEREKEN HUSUSLAR

İnhalasyon cihazı kuru tutulmalıdır.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutulmalıdır.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes verilmemelidir.

Dış kapak ilaç almaya hazır olduğunda açılmalıdır.

Söylenen dozdan daha fazla alınmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

249/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ