

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AERODAY 18/12 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus* 21,7 mcg

Formoterol fumarat dihidrat 12,0 mcg

*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 12,9663 mg

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

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

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

Önerilen doz aşılmamalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

AERODAY, sadece oral inhalasyon içindir.

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

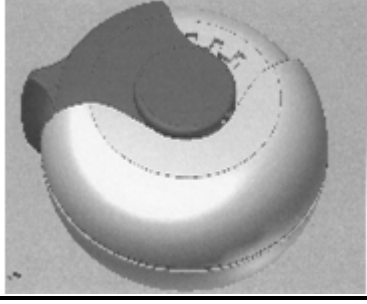
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir eczacı kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermelidir.

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

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

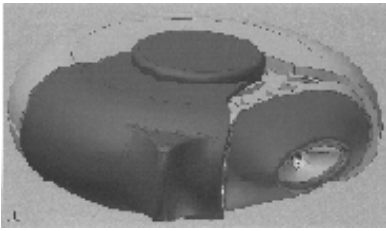
KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

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



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

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

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

AERODAY İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

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

1. Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

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

2. İçine çekme

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

3. Kapatma

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

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

AERODAY'in 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. AERODAY'in içeriğindeki formoterol için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektiğini gösteren klinik çalışma da bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda AERODAY'in içeriğindeki tiotropiumun etkinliğine ve güvenilirliğine ilişkin deneyim bulunmadığından 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

AERODAY inhalasyon için toz içeren blisteri önerilen dozlarda kullanabilirler. Bununla birlikte, AERODAY'in 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

AERODAY günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

AERODAY 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.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, azalmış böbrek fonksiyonu plazma konsantrasyonlarını artırır, bu sebeple orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda AERODAY (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dak) sadece beklenen yarar potansiyel riskten büyük olduğunda kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmamaktadır.

Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjunktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde görülürse, ilaç kesilmeli ve hemen bir uzman hekimin görüşleri alınmalıdır.

Antikolinergik tedavi ile gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine sebep olabilir.

Formoterol

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, formoterol inhalasyonu sırasında paradoksal bronkospazm görülebilir. Bu durumda formoterol tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Eşzamanlı kısa etkili bronkodilatörler:

Formoterol inhalasyon tedavisine başladığında, düzenli olarak kısa etkili inhale beta 2 bronkodilatörler kullanılıyorsa bu ilaçların alınması kesilmelidir.

Kardiyovasküler etkiler:

İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler, şiddetli hipertansiyon, özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok, şiddetli kardiyak dekompanasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, anevrizma, feokromositoma, tirotoksikoz ve/veya QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama olan ve QT aralığını etkileyen ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda formoterol kullanımı sırasında özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere özel dikkat ve denetleme gerekir.

Metabolik etkiler:

Beta 2 agonistlerin hiperglisemi yapıcı etkileri nedeniyle diyabetik hastalarda formoterol tedavisi başlatıldığında kan şekeri düzeyleri takip edilmelidir.

Hipokalemi:

Beta 2 agonist ile tedavi sonucunda ciddi hipokalemi olabilir. Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Laktoz uyarısı

AERODAY yardımcı madde olarak laktoz içerdiğinden, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiotropium

Tiotropium antikolinergik maddeler içeren diğer ilaçlar ile birlikte uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium diğer ilaçlar ile birlikte, istenmeyen ilaç reaksiyonları görülmeksizin kullanılmıştır. KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan semptomimetik bronkodilatörler, metilsantinler, oral ve inhale steroidler bu ilaçlar arasındadır.

Formoterol

Formoterol kullanımı sırasında eş zamanlı olarak; kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, eritromisin ve trisiklik antidepresanlar gibi ilaçlar veya QT aralığını uzattığı bilinen herhangi bir ilaç kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçlar, adrenerjik ilaçların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini artırabilir. QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı ventriküler aritmi eşlik etme riskini artırır. Ek olarak levodopa, levotiroksin, oksitosin ve alkol beta₂-agonistlere karşı kardiyak toleransı bozabilir.

Diğer semptomimetik maddelerin birlikte verilmesi, formoterolün istenmeyen etkilerini güçlendirebilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi, beta 2 agonistlerin muhtemel hipokalemi etkisini kuvvetlendirebilir. Hipokalemi, kalp glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir.

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

Formoterol monoamin oksidaz inhibitörleri ile etkileşebildiğinden, bunları kullanmakta olan veya tedavinin kesilmesinden 14 günden daha az süre geçmiş hastalara verilmemelidir.

Eş zamanlı olarak trisiklik antidepresan kullanan hastalarda aritmi riski artabilir.

Formoterol ve kortikosteroidlerin birlikte kullanılması, bu ilaçlarla görülen hiperglisemik etkiyi arttırabilir.

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı olarak anestezi alan hastalarda aritmi riski daha yüksektir.

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 kadınların etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar tiotropiumun üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Diğer beta 2 adrenerjik uyarıcılar gibi formoterol, uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle doğuma engel olabilir.

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

AERODAY, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

AERODAY içeriğindeki tiotropium ve formoterol'ün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tiotropium ve formoterol'ün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da AERODAY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve AERODAY tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

AERODAY'ın üreme yeteneği ile ilgili veri mevcut değildir. Tiotropium ile ilişkili üreme toksisitesi, lokal veya sistemik maruziyet terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AERODAY'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik çalışma gerçekleştirilmemiştir. AERODAY kullanıma bağlı olarak meydana gelebilecek baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Baş dönmesi, titreme veya benzer istenmeyen etkiler görüldüğünde araç ve makine kullanılmamalıdır.

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

Belirtilen sıklık düzeyleri, advers ilaç reaksiyonlarının kaba insidans değerleridir. Bu bilgiler, 26 plasebo kontrollü klinik araştırmalardan dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerinde tiotropium grubundan (9,149 hasta) toplanmış verilere dayanmaktadır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor*: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, intraoküler basınç artışı

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpasyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Farenjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, epistaksis, larenjit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Konstipasyon, stomatit, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı

Seyrek: Paralitik ileusunda olduğu intestinal tıkanıklık, jinjivit, dil iltihabı, orofaringeal kandidiyaz, dizfaji

Bilinmiyor: Diş çürükleri*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, hipersensitivite (erken aşırılık reaksiyonlar dahil), anjiyonötik ödem

Bilinmiyor*: Deri reaksiyonları, deri ülseri, derinin kuruması

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor*: Eklem şişliği

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonu

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

*Tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastada tiotropium ile ilişkilendirilen olay yoktur ancak olaylar tiotropiuma bağlı advers ilaç reaksiyonları olarak düşünülmektedir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %4'ünde yaygın olarak gözlenen istenmeyen etkiler ağız kuruluğu gibi antikolinerjik istenmeyen etkilerdir. 26 klinik çalışmada gözlenen ağız kuruluğu tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastanın 18'inde tedaviye son vermeye yol açmıştır.

Yaş artışı ile birlikte antikolinerjik etkilerde de artış gözlenebilir.

Formoterol

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen 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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları örn; bronkospazm, egzantem, ürtiker, kaşıntı

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, anjiyonörotik ödem, periferik ödem dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, anksiyete, sinirlilik ve uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, tremor

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat alma duyusunda bozukluk

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

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

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronkospazm, boğaz irritasyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tiotropium

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

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mcg tiotropium bromür dozuna kadar inhale tek doz sonrasında sistemik antikolinergik advers etkiler görülmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde 170 mcg tiotropium bromürün yedi gün dozlaması sonrasında ağız kuruluğu dışında advers etkiler görülmemiştir. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 43 mikrogram

tiotropium bromür dozları ile uygulanan birçok dozlu çalışmada anlamlı istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

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

Formoterol

Formoterolün aşırı dozuna bağlı olarak genel beta 2 adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir. Bunlar; bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, uykusuzluk, palpasyonlar, taşikardi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi ve hiperglisemidir.

Bu durumda formoterol fumarat kullanımı derhal kesilmeli, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Ciddi vakalar hastanede tedavi edilmelidir. Kardiyoselektif beta blokerler kullanılması düşünülebilir, fakat beta 2 adrenerjik blokör kullanımı bronkospazma neden olabileceğinden çok dikkatli olmalıdır. Hastaların serum potasyum düzeyleri monitörize edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar

ATC kodu:

Tiotropium ; ATC Kodu: R03BB04 Grup: Antikolinergikler
Formoterol Fumarat Dihidrat; ATC Kodu: R03AC13 Grup: Selektif beta 2 adrenoseptör agonistleri

Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M₁'den M₅'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M₃ reseptörlerinin inhibisyonu, gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Bu antagonizma yarışmacı ve geri-dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, bronkoprotektif etkilerin doza bağımlı olduğu ve 24 saatten daha uzun sürdüğü görülmüştür. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemel M₃ reseptörlerinden son derece yavaş dissosiyasyon olmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir dissosiyasyon yarı-ömürüne sahiptir. N-kuvaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, bronko-selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce, kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M₂ reseptörlerinden dissosiyasyonu, M₃ reseptörleriyle olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, M₂'ye karşı M₃ için

bir alt-tip reseptör selektivitesine yol açar. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş dissosiyasyonu klinikteki karşılığı, KOAH'ı olan kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

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

Klinik geliştirme programında yürütülen uzun süreli, randomize, çift-kör 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 görülmeye başlar ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılır. Tiotropium sabah ve akşam pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR) düzeylerinde, anlamlı bir iyileşme sağlar.

Tiotropium ile akciğer fonksiyonlarında görülen iyileşmeler, uzun dönemli çalışmalarda, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı olmuştur.

Tiotropium'un oluşturduğu bronkodilatasyon, 24 saatlik doz aralığı boyunca kalıcıdır ve sabah ya da akşamları uygulamasından bağımsızdır.

Uzun dönemli (6 ay ve 1 yıl) araştırmalarda, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:

Tiotropium, dispneyi anlamlı derece iyileştirir (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu şekilde iyileşme tedavi dönemi süresince kalıcılık gösterir.

Tiotropium plaseboya kıyasla, KOAH alevlenmeleri sayısını anlamlı derecede azaltır ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirir.

Tiotropium, sağlığa bağlı yaşam kalitesini, hastalığa özgü St. George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirir. Bu iyileşme, bütün tedavi dönemi süresince kalıcıdır.

Tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azaltır ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirir.

Formoterol

Formoterol güçlü ve seçici bir beta 2 adrenerjik uyarıcıdır. Hastalarda bronkodilatör etki gösterir. İnhalasyondan sonra etkisi hızla ortaya çıkar (1-3 dakika içinde) ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgin etki gösterir. Terapötik dozlarda kardiyovasküler etkileri hafiftir ve nadiren ortaya çıkar.

Formoterolün insanlarda inhale edilen alerjenler, fiziksel aktivite, soğuk hava, histamin ve metakolinle oluşan bronkospazmın profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Formoterol pasif bir şekilde duyarlılaşmış insan akciğerinde histamin ve lökotrien salınımını inhibe eder.

Günde iki kez 12 mcg veya günde iki kez 24 mcg dozlarda formoterol kullanımının, hızlı etkiyle bronkodilatasyon sağladığı, etkisinin en az 12 saat sürdüğü ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuvaterner amonyum bileşigidir 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, hedef organ olan akciğerde tutulur.

AERODAY'in içeriğinde güçlü, seçici bir beta 2 adrenerjik uyarıcı olan formoterol bulunmaktadır. Formoterolün plazma farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve hastalarda terapötik dozlar inhale edildikten sonra derlenmiştir. İdrarda saptanan ve istemik maruziyetin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan formoterol düzeyleriyle, plazmadaki ilaç farmakokinetiği verileri arasında korelasyon vardır. İdrar ve plazma eliminasyon yarı ömürleri birbirine yakındır.

Emilim:

Tiotropium

Kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuvaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma

tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenir. Besinler tiotropiumun emilimini etkilememektedir.

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. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçülen tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL'dir ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azalma gösterir. Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL'dir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Çalışmalar, tiotropiumun kan beyin bariyerini herhangi önemli bir düzeyde geçmediğini göstermektedir.

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. Tek doz intravenöz uygulamadan sonra, değişmemiş madde %74 oranında idrarla atılır. Ester yapısında olan tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İntravenöz uygulama sonrasında dozun % 20'sinden azı, CYP450, 2D6 ve 3A4 tarafından, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize edilir.

Karaciğer mikrozomlarındaki in vitro çalışmalar enzimatik yolun CYP2D6 (ve 3A4) inhibitörleri, kinidin, ketokonazol ve gestoden tarafından etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Böylelikle, CYP2D6 ve 3A4 dozunun daha az bir kısmının eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadır. Tiotropium bromür insan karaciğer mikrozomlarında terapötik konsantrasyonların üstünde bile CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A'yı inhibe etmemektedir.

Formoterol

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. İlacın bir bölümü ise glukuronidasyonun ardından Odemetilasyon yoluyla metabolize edilmektedir.

Birden çok sitokrom P450 izoenzimi formoterolün O-demetilasyonunda rol oynar. Formoterol terapötik konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmez.

Tek doz ve tekrarlanan doz uygulamalarını takiben formoterol kinetikleri benzerdir. Bu durum, oto-indüksiyonun veya metabolizma inhibisyonunun bulunmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Tiotropium

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (% 74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun % 14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. KOAH'lı

kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

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 intravenöz ve kuru toz inhalasyonu olarak verildiğinde terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellik göstermektedir.

Formoterol

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Tiotropium

Böbrek yetmezliği:

Başlıca renal yoldan atılıma uğrayan diğer ilaçlarda olduğu gibi, böbrek yetmezliği hem intravenöz infüzyon hem de kuru doz inhalasyonundan sonra artan ilaç plazma konsantrasyonları ve azalan renal ilaç klerens ile ilişkili olmuştur. Yaşlı hastalarda sık karşılaşılan bir durum olan hafif şiddette böbrek yetmezliğinde (CL_{CR} 50-80 ml/dak) tiotropium bromür plazma konsantrasyonlarında hafif bir artış meydana gelmiştir (intravenöz infüzyon sonrasında EAA_{0-4sa} 'da %39 oranında artış). Orta-şiddetli böbrek yetmezliği durumunda ($CL_{CR} < 50$ ml/dak), intravenöz tiotropium bromür uygulaması plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkması ile sonuçlanmıştır (EAA_{0-4sa} değerinde %82 oranında artış) (kuru doz inhalasyonundan sonra ki plazma konsantrasyonları ile doğrulanmıştır).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tiotropium bromür farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiye sahip olacağı beklenmemektedir. Tiotropium bromür başlıca renal eliminasyon yoluyla (genç sağlıklı gönüllülerde %74 oranında) atılır ve basit enzimatik olmayan ester ayrışması ile farmakolojik olarak inaktif bileşenlerine klere edilmektedir.

Geriyatrik hastalar:

Başlıca renal yolla atılan tüm ilaçlarda beklenildiği gibi artan yaş, böbrek fonksiyonlarında azalma ile açıklanabilen, tiotropium bromür renal klerensinde (58 yaşından küçük KOAH'lı hastalarda 326 mL/dak, 70 yaşından büyük KOAH'lı hastalarda 163 mL/dak) azalma ile ilişkili olmuştur. İnhalasyondan sonra idrarda tiotropium bromür atılımı %14 (genç sağlıklı gönüllü bireyler)-yaklaşık %7 (KOAH'lı hastalar) oranında azalmıştır. Bununla birlikte plazma konsantrasyonları bireylere ait ve bireyler arası değişkenlikle karşılaştırıldığında KOAH'lı hastalarda ilerleyen yaşla birlikte anlamlı oranda değişmemiştir (kuru toz inhalasyonundan sonra EAA_{0-4sa} değerinde %43 oranında artış).

Formoterol:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Formoterolün karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tiotropium

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi gibi klasik çalışmalarda gözlenen birçok etki tiotropium bromürün antikolinergik etkileri ile açıklanabilir. Hayvanlarda tipik olarak azalmış besin tüketimi, kilo alımı engellenmesi, ağız kuruluğu, azalmış lakrimal ve salivasyon, göz bebeğinin anormal büyümesi, artmış kalp atış hızı gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarından bildirilen diğer ilişkili advers etkiler: sıçanlarda ve farelerde rinit, nazal boşluğun ve larinksin epitel değişimleri ile beliren solunum yolunun hafif şiddette tahriş olması ve sıçanlarda mesanede taş oluşumu ve proteinimsi birikintiler ile birlikte prostat.

Hamilelik, embriyonel/fetusa ilişkin gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili zararlı etkiler sadece maternal olarak toksik doz seviyelerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Solunumsal (tahriş), ürogenital (prostat) değişiklikler ve üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik

maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir. Genotoksisite ve karsinojenik çalışmalar potansiyel insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermektedir.

Formoterol

Yapılan çalışmalarda, terapötik dozlarda formoterol kullanımının genotoksik, karsinojenik ve teratojenik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.

Konvansiyonel güvenilirlik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları temel alındığında, prelinik veriler ilacın insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

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

AERODAY 18/12 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Telefon numarası: 0 850 201 23 23

Faks numarası: 0 212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhale.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

254/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ