

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPIRIVA® 18 µg İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her inhalasyon tozu kapsülü, 18 mikrogram tiotropium'a eşdeğer, 22.5 mikrogram mikronize tiotropium bromür monohidrat (3 - Oksa - 9 – azoniatrişiklo [3.3.1.0²⁴] nonan, 7 - [(hidroksidi-2 –tienilasetil)oksi] - 9,9 dimetil-, bromür, monohidrat, (1 α, 2 β, 4 β, 5 α, 7 β)-) içerir.

Yardımcı madde:

Yardımcı madde olarak, kapsül başına 5.5 mg laktoz monohidrat içermektedir. Laktoz monohidrat süt proteini içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz ya da sarımsı beyaz toz içeren, üzerinde ürün kodu ve şirket logosu basılı, açık yeşil sert kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler

Pozoloji ve uygulama sıklığı:

SPIRIVA®'nın önerilen dozu, günde bir kez bir kapsül içeriğinin inhale edilmesidir.

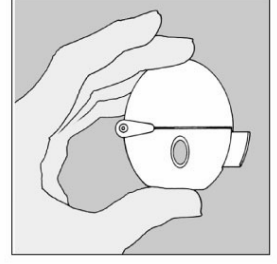
Uygulama şekli:

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

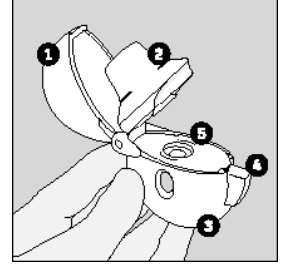
SPIRIVA® kapsül yutulmamalıdır.

HandiHaler® kullanım talimatları:

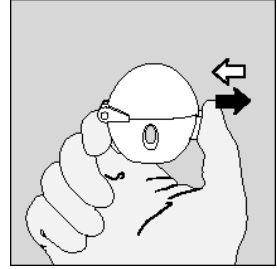
SPIRIVA®'yı kullanırken, doktorunuzun talimatlarını dikkatle izlemeyi unutmayınız. HandiHaler® cihazı, SPIRIVA® kapsüllerinin inhalasyonu için özel olarak tasarlanmış bir inhalasyon cihazıdır. Başka hiçbir ilacı almak için kullanılmamalıdır.



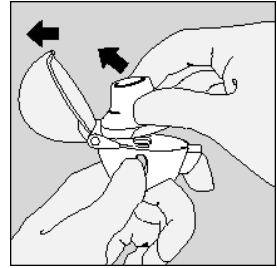
1. Toz başlığı
2. Ağızlık parçası
3. Hazne tabanı
4. Delme düğmesi (yeşil renkte)
5. Merkezi hazne



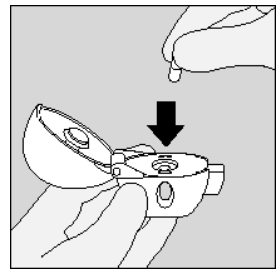
1. Toz başlığını serbestlemek için, delme düğmesini iyice bastırıp bırakınız.



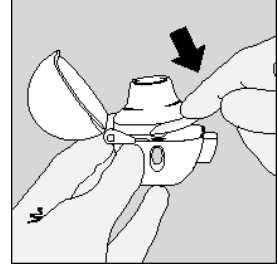
2. Toz başlığını yukarı doğru çekerek tamamen açınız. Daha sonra ağızlık parçasını yukarıya doğru çekerek açınız.



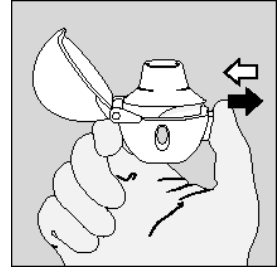
3. Blister ambalajından bir SPIRIVA® kapsül çıkarınız (kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır; bkz. Blisterin kullanımı) ve şekilde (5) gösterildiği gibi merkezi hazneye yerleştiriniz. Kapsülün hazneye hangi yönde yerleştirildiği önemli değildir.



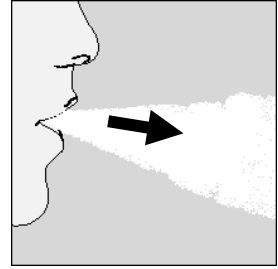
4. Ağızlık parçasını bir "klik" sesi duyuncaya değin sıkıca kapatınız. Toz başlığını açık bırakınız.



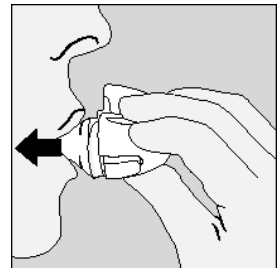
5. HandiHaler® cihazını ağızlık parçası yukarıda olacak şekilde tutunuz ve delme düğmesini sadece tek bir hareketle iyice bastırarak bırakınız. Böylece kapsülde delikler açılacak ve nefes aldığınızda ilacın salıverilmesini sağlayacaktır.



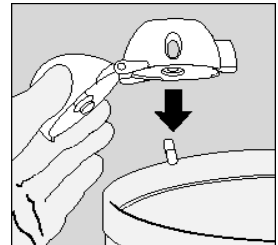
6. Nefesinizi tam olarak veriniz.
Önemli: Lütfen hiçbir zaman ağızlık parçasına doğru nefes vermeyiniz.



7. HandiHaler® cihazını ağzınıza kadar kaldırınız ve dudaklarınızı ağızlık parçasının çevresinde sıkıca kapayınız. Başınızı dik bir şekilde tutarak, yavaş ve derin bir nefes alınız; nefes alma hızınızı, kapsülün titreştiğini duyacak ya da hissedecek şekilde ayarlayınız. Akciğerleriniz doluncaya kadar nefes alınız; nefesinizi sizi zorlamayacak bir süreyle tutunuz ve bu esnada HandiHaler® cihazını ağzınızdan çıkarınız. Şimdi normal nefes alıp vermeye başlayabilirsiniz. Basamak 6 ve 7'yi bir kez daha tekrarlayınız, bu kapsülün tamamen boşalmasını sağlayacaktır.

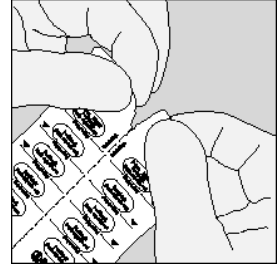


8. Ağızlık parçasını yeniden açınız. Cihazı çevirerek kullanılmış kapsülü çıkarınız ve atınız. Ağızlık parçasını ve toz başlığını kapatınız ve HandiHaler® cihazınızı yerine kaldırınız.



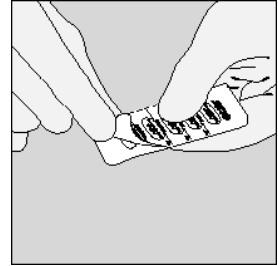
Blisterin kullanımı

A. Blister şeritlerini, perfore (delikli) çizgi üzerinden kopararak ayırınız.

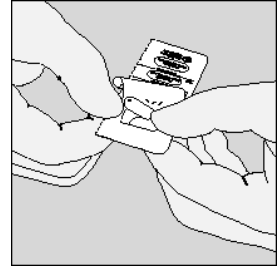


B. Kullanımdan hemen önce, blisterin alt tarafındaki folyoyu, işaretli yerinden tutunuz ve kapsülün tamamı görününceye, yani "DUR" işaretine kadar açınız.

Eğer yanlışlıkla ikinci bir kapsül hava ile temas ederse, bu kapsülün atılması gerekir.



C. Kapsülü çıkarınız.



Kapsüller aşırı sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır.

SPIRIVA® kapsülleri az miktarda toz içermektedir, bu nedenle kapsüller yalnızca kısmen doludur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrekleri bozuk olan hastalar SPIRIVA®'yı önerilen dozlarda kullanabilirler. Ancak, esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda SPIRIVA® kullanımı yakından izlenmelidir (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Farmakokinetik özellikler bölümlerine bakınız).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerleri bozuk olan hastalar SPIRIVA®'yı önerilen dozlarda kullanabilirler.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda SPIRIVA® kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır; bu nedenle bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar SPIRIVA®'yı önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

SPIRIVA® atropin veya türevlerine, örn. ipratropium ya da oksitropium veya bu ilacın bileşenlerinden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 2 ve Bölüm 6.1; Yardımcı maddeler).

SPIRIVA® kapsül başına 5.5 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

SPIRIVA® uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

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

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi \leq 50 mL/dk) SPIRIVA® kullanımı yakından izlenmelidir.

Hastalara, SPIRIVA®'nın doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjonktivada 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 gelişirse, hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır. Miyotik göz damlalarının, etkili bir tedavi sağlamadıkları kabul edilmektedir.

SPIRIVA® günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

SPIRIVA® kapsülleri yalnızca HandiHaler® cihazı ile kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

İki klinik araştırmadan, SPIRIVA®'nın diğer antikolinergik ilaçlar ile birlikte uygulanmasına yönelik sınırlı bilgiler elde edilmiştir. KOAH hastaları (n=64) ve sağlıklı gönüllülerde (n=35) kronik SPIRIVA® uygulamasıyla birlikte akut tek doz ipratropium bromür uygulaması, advers olaylarda artış, vital bulgular ya da elektrokardiyografik bulgularda değişiklik ile ilişkili değildi.

Ancak, diğer antikolinergik ilaçların SPIRIVA® ile birlikte kronik olarak uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi: SPIRIVA® kapsül ile ilgili olarak, gebelik sırasında ilaç temasına yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalarda, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişmeye yönelik direkt ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir.

Laktasyon dönemi: Bebeklerini emziren annelerde, tiotropium temasına yönelik klinik veri bulunmamaktadır. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir.

Bu nedenle SPIRIVA®, gebe ya da emziren kadınlarda beklenen yararları, henüz doğmamış fetus ya da bebek üzerindeki herhangi bir olası riske karşı ağır basmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite: Tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, SPIRIVA®'nın antikolinergik özelliklerine bağlanabilir.

Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalardan ve ilacın onay sonrası kullanımı sırasında yapılan spontan bildirimlerden elde edilen verilerden belirlenmiştir. Klinik araştırma veritabanı, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 26 plasebo kontrollü klinik araştırmada yer alan 9,149 tiotropium hastası ve bunlara ilişkin 11,958 kişi yılı tiotropium temasından oluşmaktadır.

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

Çok yaygın	≥ 1/10
Yaygın	≥ 1/100 ilâ < 1/10
Yaygın olmayan	≥ 1/1,000 ilâ < 1/100
Seyrek	≥ 1/10,000 ilâ < 1/1,000
Çok seyrek	< 1/10,000, Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

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 hastalıklar

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

Gastro-intestinal hastalıklar

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

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları - Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü
Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil), ürtiker, kaşıntı
Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, deri enfeksiyonu ve deri ülseri, deride kuruluk

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Eklemlerde şişme

Böbrek ve idrar hastalıkları

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yüksek dozlarda SPIRIVA®, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 282 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinergik istenmeyen etki görülmemiştir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antikolinergikler
ATC kodu: R03B B04

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. Antagonizmanın yarışmacı ve geri-dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür.

Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M₃ reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile 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. M₂ reseptörlerinden ayrışması, M₃ reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda M₂'ye karşı M₃ için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt-tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

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

Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine SPRIVA® verilmişti) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki tane ise ipratropium kontrollü araştırmadan oluşuyordu.

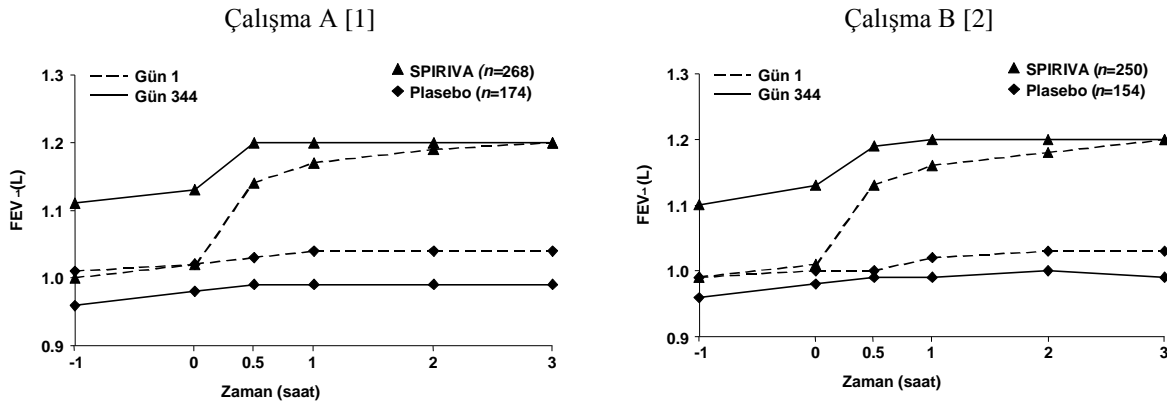
Altı ay süreli araştırmalar, hem salmeterol hem de plasebo kontrollüydü. Bu çalışmalar akciğer fonksiyonları, dispne, KOAH'ta alevlenme değerlendirmelerini ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içeriyordu.

Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan SPIRIVA®, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁ ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30

dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açtı, ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı oldu. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başladı ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşıldı. SPIRIVA® sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirdi.

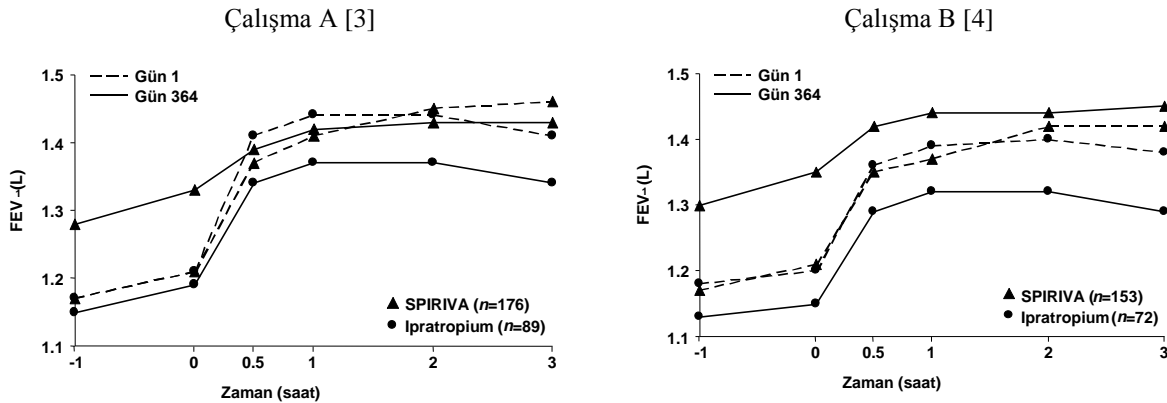
Akciğer fonksiyonlarında SPIRIVA® ile görülen iyileşmeler, altı uzun dönemli çalışmada uygulama dönemleri boyunca sürekli oldu (Şekil 1-3). Bu iyileşmeler, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı oldu.

Şek. 1: Bir Yıl Süreli, Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, * Gün 1 ve Gün 344'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulamasından önce ve sonra) Ortalama FEV₁ Düzeyleri



*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Şek. 2: Bir Yıl Süreli, İpratropium Kontrollü İki Araştırmada, * Gün 1 ve Gün 364'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulamasından önce ve sonra) Ortalama FEV₁ Düzeyleri

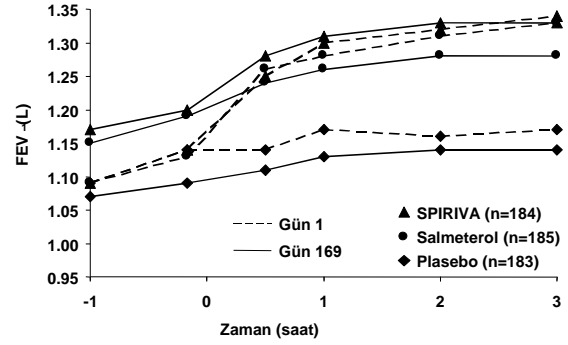
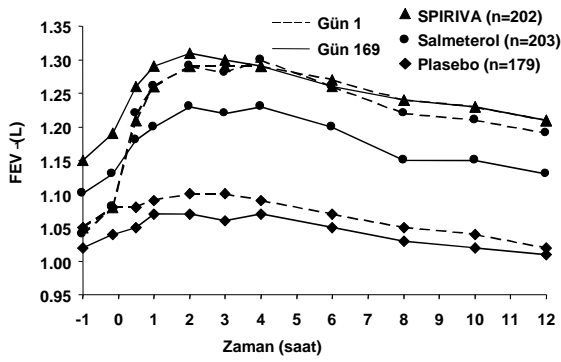


*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Şek. 3: Altı Ay Süreli, Salmeterol ve Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, * Gün 1 ve Gün 169'da Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulamasından önce ve sonra) Ortalama FEV₁ Düzeyleri

Çalışma A [24]

Çalışma B [8]



*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Yüz beş kronik obstrüktif akciğer hastası üzerinde yürütülen bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, SPIRIVA®'nın sabah ya da akşamları uygulanmasından bağımsız olarak, bronkodilatasyonun 24 saatlik doz aralığı boyunca, plaseboya kıyasla kalıcı olduğu gösterilmiştir.

Bir yıla kadar sürelerle yürütülen KOAH araştırmalarında, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:

SPIRIVA®, dispneyi anlamlı derecede iyileştirdi (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

SPIRIVA® plaseboya kıyasla, KOAH'taki alevlenmelerin sayısını anlamlı derecede azalttı ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirdi.

SPIRIVA®, sağlığa ilişkin yaşam kalitesini, hastalığa özgü St. George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirdi. Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

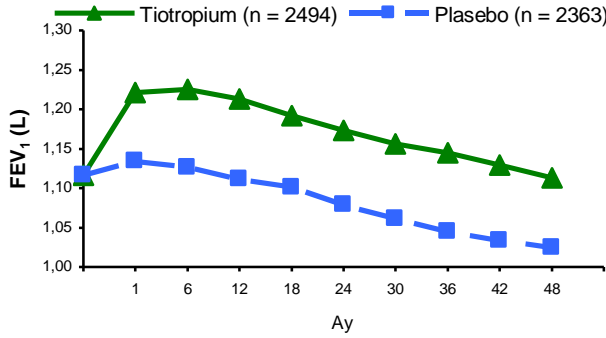
Bunlara ek olarak, bir yıl süreli plasebo kontrollü araştırmalarda SPIRIVA®, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azalttı ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirdi.

Dispnedeki iyileşmenin fonksiyonel aktiviteler üzerindeki etkisi, KOAH hastalarında randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki araştırmada incelenmiştir. Bu araştırmalarda SPIRIVA®, semptomların sınırladığı egzersiz toleransını, plaseboya kıyasla %19.7 ve %28.3 oranında artırdı.

Elli üç sağlıklı gönüllüyü kapsayan ve spesifik olarak QT incelemesi amacıyla yürütülen bir çalışmada, 12 gün süreyle SPIRIVA® 18 mcg ve 54 mcg (başka bir deyişle terapötik dozun üç katı), EKG'de QT aralıklarını uzatmadı.

5,993 hasta üzerinde yürütülen 4 yıllık bir araştırmada SPIRIVA ile FEV₁'de elde edilen iyileşmeler 4 yıl boyunca kalıcı oldu, ama FEV₁ değerlerinin yıllık azalma oranı etkilenmedi.

Şekil 4. Dört yıl boyunca tiotropium ve plasebo gruplarında sabah doz öncesi (çukur) FEV₁ değerleri. Randomizasyon sonrası tüm zaman noktaları için P<0.001.



Tedavi sırasında, ölüm riskinde %16 azalma vardı. Ölüm insidans oranı plasebo grubunda 100 hasta yılı başına 4.79, buna karşın tiotropium grubunda 100 hasta yılı başına 4.10 bulundu (olasılık oranı (tiotropium/plasebo) = 0.84, %95 GA = 0.73, 0.97). Tiotropium tedavisi solunum yetmezliği riskini %19 azalttı (100 hasta yılı başına 2.09'a karşı 1.68 olgu, göreceli risk (tiotropium/plasebo) = 0.81, %95 GA = 0.65, 1.00).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir 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.

Emilim:

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

Dağılım:

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 ölçüldüğünde tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL idi ve çok-kompartmanlı bir model içinde, hızla azaldı. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL idi. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Bu durum, sağlıklı genç gönüllülerde bir doz intravenöz uygulamadan sonra %74 oranında değişmemiş maddenin idrarla atılmasıyla

belirlenmiştir. Ester yapısındaki tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile parçalanarak, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyeniilglikolik 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 glutasyon 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, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Eliminasyon:

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranındaydı. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun %14'üdür, 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 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Bebeklerde ve çocuklarda SPIRIVA® kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon: Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropiumun renal klerensinde bir azalma ile ilişkiliydi (58 yaşından küçük KOAH hastalarında 326 mL/dk'dan, 70 yaşından büyük KOAH hastalarında 163 mL/dk'ya); bu durum böbrek fonksiyonunun azalmasıyla açıklanabilir. İnhalasyonu izleyerek idrarda tiotropium ekskresyonu %14'ten (sağlıklı genç gönüllüler), %7 civarına (KOAH'lı olan kişiler) azaldı; ancak KOAH'lı olan kişiler arasında plazma konsantrasyonları, kişiler-arası ve kişi-içi değişkenliğe göre karşılaştırıldığında, ilerleyen yaş ile birlikte anlamlı bir değişiklik göstermedi (kuru toz inhalasyonu sonrasında EAA_{0-4saat} değerinde %43 artış).

Böbrek yetmezliği:

Esas olarak renal ekskresyon ile atılan bütün diğer ilaçlar ile ortaklaşa özellik olarak, böbrek bozukluğu, hem intravenöz infüzyon, hem de kuru toz inhalasyonlarından sonra plazma ilaç konsantrasyonlarında yükselme ve renal ilaç klerensinde azalma ile ilişkiliydi. Yaşlı hastalarda sıklıkla görülen hafif böbrek bozukluğu (CL_{CR} 50-80 mL/dk), tiotropium plazma konsantrasyonlarını hafifçe artırdı (intravenöz infüzyon sonrasında EAA_{0-4saat} değerinde %39

artış). Orta ile şiddetli böbrek bozukluğu ($CL_{CR} < 50$ mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlandı ($EAA_{0-4saat}$ değerinde %82 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulandı.

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fareler, sıçanlar ve köpeklerdeki akut inhalasyon ve oral toksisite düşüktü; bu nedenle insanlarda akut ilaç dozaşımından dolayı toksik etkiler pek mümkün değildir. Tek doz güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında, midriyazis, kalp hızında artış ve gastro-intestinal geçiş zamanında uzama dahil olmak üzere, bir antikolinergik ilaçtan beklenen etkiler görülmüştür.

Sıçanlar, fareler ve köpeklerdeki tekrarlı doz çalışmalarının yan etkileri, tiotropiumun midriyazis, kalp hızında artış, konstipasyon, kilo almada azalma, tükürük ve lakrimal bez sekresyonlarında azalma gibi antikolinergik özelliklerine bağlıdır. Kaydedilen diğer önemli değişiklikler ise şunlardı; sıçanlarda rinit ve nazal kavite ile larinkste epitelyal değişiklikler ile kendisini gösteren, üst solunum yollarında hafif irritasyon; erkek sıçanların mesanelerinde proteinimsi birikmeler ile birlikte prostatit ve litiyazis, sıçanlarda akciğer ağırlığında artma ve köpeklerde kalp ağırlığında azalma.

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.

Bir *in vivo* ve *in vitro* mutajenite tayin çalışmaları serisinde, tiotropium bromür monohidrat prokaryotlar ve ökaryotlarda gen mutasyonlarına, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda kromozomal harabiyete, ya da primer DNA hasarına neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (süt proteini içerir)

6.2 Geçimsizlikler

SPIRIVA®'nın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

Satışa sunulmak üzere paketlenmiş SPIRIVA® inhalasyon tozu kapsülünün raf ömrü 24 aydır. SPIRIVA® kapsülün blisteri bir kez açıldıktan sonraki raf ömrü 9 gündür.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Kapsüller dondurulmamalıdır. Blister bir kez açıldıktan sonra 9 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SPIRIVA® 18 µg İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül, Aluminyum/PVC/Aluminyum blister ambalajlarda ve aşağıdaki şekilde piyasaya sunulmaktadır:

- 30 kapsül (3 blister şeridi) ve HandiHaler® cihazı içeren karton kutuda, kullanım talimatı ile birlikte.
- 90 kapsül (9 blister şeridi) ve HandiHaler® cihazı içeren karton kutuda, kullanım talimatı ile birlikte.

Ürün ile temas eden kabın tipi ve yapıldığı malzeme: Aluminyum/PVC/Aluminyum blister şeritler

İnhalasyon için kullanılan Handihaler cihazı, metakril-akrilonitril-bütadien-stirol (MABS) polimerleri ve paslanmaz çelikten oluşmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Eski Büyükdere Cad., USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

113/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2003
Ruhsat yenileme tarihi: 06.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Mayıs 2010