

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOFİX 18 mcg Discair İnhalasyon İçin Toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus\* 21,7 mcg

\*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer

#### Yardımcı madde:

Laktoz 12,9783 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister

Blisterlenebilen alü folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Tiotropium bromür, orta ve ağır KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olgularında düzenli kullanıldığında atak sıklığını azaltmakta, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltebilmekte, ancak uzun dönemdeki FEV<sub>1</sub> düşüşünü değiştirmemektedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ilaç sadece inhalasyon yolu ile kullanılmalıdır.

#### Erişkinler

##### Pozoloji ve uygulama sıklığı:

TİOFİX'in önerilen dozu, günde bir kez bir inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

Önerilen dozdan daha fazla ilaç kullanılmamalıdır.

##### Uygulama şekli:

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

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

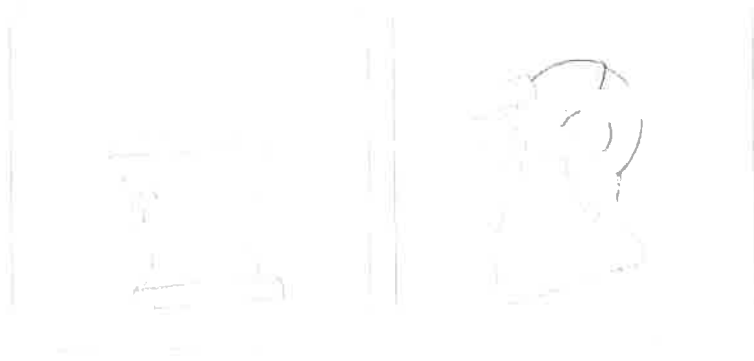
Bu ilacın doğru şekilde kullanımını sağlamak için hasta, doktora veya diğer sağlık çalışanlarınca, bu inhaleri nasıl kullanması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

### **İnhalasyon cihazı kullanım talimatları**

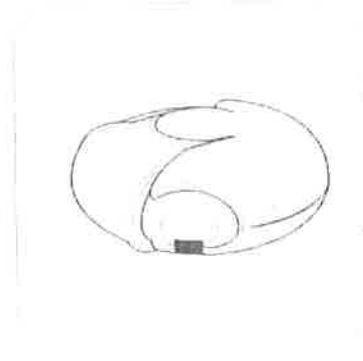
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon cihazınızı kullanmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarınız.



İnhalasyon cihazı, ambalajdan çıkardığınızda 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. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

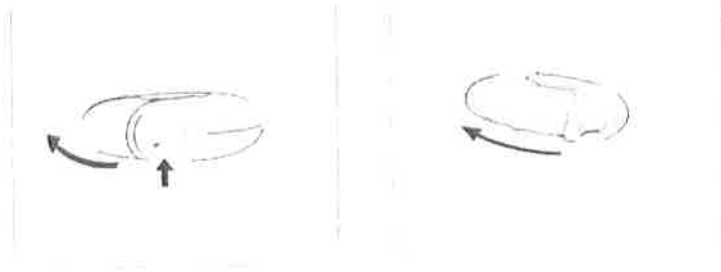
1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

### **TİOFİX 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 cihazını nasıl kullanmalısınız?**

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için kırmızı düğmeye basarak dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazını 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.



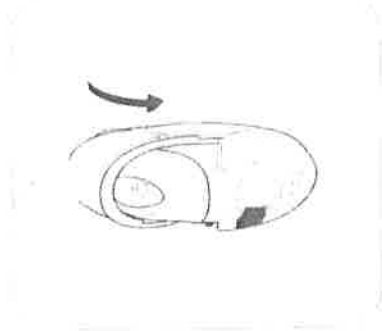
- Ağzılığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.



- Inhalasyon cihazını ağzınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiđiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavařça nefes veriniz.

### 3. Kapatma

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



### **UNUTMAYINIZ!**

Inhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

Inhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrekleri bozuk olan hastalar TİOFİX'i önerilen dozlarda kullanabilirler. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 50$  ml/dk) TİOFİX kullanımını yakından izlenmelidir (Bkz. 4.4. ve 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğerleri bozuk olan hastalar TİOFİX'i önerilen dozlarda kullanabilirler. (Bkz. 4.4. ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşından küçük hasta grubunda KOAH durumunda TİOFİX'in kullanım alanı yoktur. Tiotropium bromürün kistik fibrozda, çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuda veri yoktur.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar TİOFİX'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

TİOFİX, tiotropium bromüre, atropin veya türevlerine, örn. ipratropium ya da oksitropium veya bu ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 2 ve Bölüm 6.1; Yardımcı maddeler).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

TİOFİX, günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatördür, akut bronkospazm epizotlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

TİOFİX uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinergik ilaçlarla olduğu gibi, TİOFİX dar-açılı glokomu kötüleştirebileceğinden, 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.

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 antikolinergik etki mekanizmasından etkilenebilir.

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

Hastalara, TİOFİX'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Bu ilacın göze kaçması durumunda, dar-açılı

glokomunun ortaya çıkabileceği veya kötüye gidebileceği, konjonktivada 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.

Antikolinergik ilaçlarla gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine yol açabilir.

TİOFİX günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır (Bkz. 4.9).

TİOFİX doz başına 12,9783 mg laktoz içermektedir. 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**

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. Semptomimetik bronkodilatatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.

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

Tiotropium bromürün diğer antikolinergik içeren ilaçlarla birlikte uygulanması henüz çalışılmamıştır 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

**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:** Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalara dayanan veri mevcut değildir. Hayvanlar çalışmaları, klinik olarak ilgili dozlarda üreme toksisitesi açısından direkt veya indirekt zararlı etkilere işaret etmemiştir (Bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. TİOFİX, olası yararlar fetüs üzerindeki olası riske üstün olmadıkça, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi:** Tiotropium bromürün insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, TİOFİX emziren annelerde önerilmez. Tiotropium bromür uzun etkili bir maddedir. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceği veya TİOFİX tedavisine devam edilip edilmeyeceği kararı, emmenin bebeğe olan yararları ve TİOFİX tedavisinin anneye yararları birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

**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. 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.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### 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 oranları şöyle tanımlanır:

Çok yaygın  $\geq 1/10$ ; yaygın  $\geq 1/100$  ilâ  $< 1/10$ ; yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$  ilâ  $< 1/100$ ; seyrek  $\geq 1/10.000$  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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu  
Yaygın olmayan: Gastroözofajiyal reflü hastalığı, konstipasyon, orofarenjiyal kandidiyazis  
Seyrek: İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil), gingivitis, glossitis, 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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil),  
Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

### **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

#### Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olarak gözlenen 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 etkilerle tutarlı ciddi istenmeyen etkiler arasında, glokom, konstipasyon, parolitik ileus dahil intestinal obstrüksiyon ve idrar retansiyonu bulunur.

#### Diğer özel popülasyonlar

İlerleyen yaşla birlikte antikolinergik etkilerde artış görülebilir.

#### 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**

Yüksek dozlarda TİOFIX, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinergik istenmeyen etki görülmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde 170 mikrogram doza kadar tiotropium bromürün 7 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.

Tiotropium inhalasyon tozunun oral yoldan yanlışlıkla alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif akciğer hastalıkları için diğer ilaçlar, inhalerler, Antikolinergikler, tiotropium

ATC kodu:

R03BB04

#### 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. M<sub>1</sub>'den M<sub>5</sub>'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, M<sub>3</sub> 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 M<sub>3</sub> 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.

#### Farmakodinamik etkiler

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

M<sub>2</sub> reseptörlerinden ayrışma, M<sub>3</sub> reseptörlerindeki daha hızlıdır. Fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda (kinetik olarak kontrol edilmiş), M<sub>3</sub> reseptörleri için reseptör alt tip selektivitesinin M<sub>2</sub> 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 uygulanması, EKG'de QT intervalini anlamlı şekilde uzatmamıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium verilmiştir) dördü bir 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 kontrollü olmuştur. 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 bromür, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV<sub>1</sub> 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 bromür 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 bromür 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 bromür, St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire = SGRQ) total skoru ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirilmiştir. Tiotropium bromür ile tedavi edilen hastalardan SGRQ total skorunda anlamlı iyileşmeler (yani >4 birim) gösteren hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında, %10.9 daha yüksek bulunmuştur (tiotropium bromür 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 maskeleye (double-dummy), paralel gruplu 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 µ (Kuru toz inhaleri) N=3.707	Salmeterol 50 µ (HFA pMDI) N=3.669	Oran (%95 GA)	P değeri
İlk alevlenmeye kadar geçen süre (gün) <sup>†</sup>	187	145	0.83 (0.77 – 0.90)	<0.001
İlk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zaman <sup>§</sup>	-	-	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

<sup>†</sup> 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.

<sup>§</sup> 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 çok 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 bromür ile elde edilen FEV<sub>1</sub> iyileşmesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 yıl süreyle tutarlı bir seyir izlemiştir. Tiotropium grubunda  $\geq 45$  ay tedaviyi tamamlayan hasta oranı plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (%63.8'e karşı %55.4,  $p < 0.001$ ). FEV<sub>1</sub>'deki azalmanın yıllık oranı tiotropium ile plasebo arasında benzerdir. Tedavi sırasında ölüm riskinde %16 azalma olmuştur. 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 FEV<sub>1</sub>'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 FEV<sub>1</sub>'deki ortalama farklılık 0.010 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. 4.2).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Tiotropium bromür, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşimidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium bromür, 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 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.

Kuru toz inhaleri ile tiotropium inhalasyonunu takiben elde edilen sistemik maruziyet, çözelti içeren inhaler ile inhale edilen tiotropium ile benzerdir.

### Dağılım:

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

#### Eliminasyon:

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 inhalasyonundan sonra kararlı duruma kadar üriner ekskresyon, 24 saat içinde, değişmemiş ilacın %7'sidir (1.3 µg) 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.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### 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<sub>0-6,ss</sub> veya C<sub>maks,ss</sub> 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<sub>CR</sub> > 80 ml/dk) kıyaslandığında, hafif böbrek bozuklukları (CL<sub>CR</sub> 50-80 ml/dk), hafifçe daha yüksek EAA<sub>0-6,ss</sub> değerleri ile (%1.8-30 daha yüksek) sonuçlanmış, C<sub>maks,ss</sub> değerleri ise benzer bulunmuştur.

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

#### 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.

#### 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.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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 toksite 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 fertilitite çalışmasında, ilaç uygulanan ebeveynlerin veya yavrularının fertilitite veya çiftleşme performansı üzerinde, hiçbir dozda, hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Solunum (irritasyon) ve 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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, güvenlik ambalajı içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte piyasaya 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.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

E-posta: info@neutecilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2014/10

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**