

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRONTİO 18 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her inhalasyon tozu kapsülü, 0,018 miligram tiotropium'a eşdeğer, 0,022 miligram tiotropium bromür içerir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (Inhalac 250) (sığır sütü kaynaklı).....9,893 mg

Laktoz monohidrat (Lactohale 300) (inek sütü kaynaklı).....0,085 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz veya beyazımsı homojen toz karışım içeren, açık yeşil renkli, opak, No. 3 HPMC kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BRONTİO, 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

Bu ilaç sadece inhalasyon yolu ile kullanılmalıdır.

Erişkinler

Pozoloji ve uygulama sıklığı:

BRONTİO'nun önerilen dozu, günde bir kez bir kapsül içeriğinin inhale edilmesidir.

Önerilen dozdan daha fazla ilaç kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

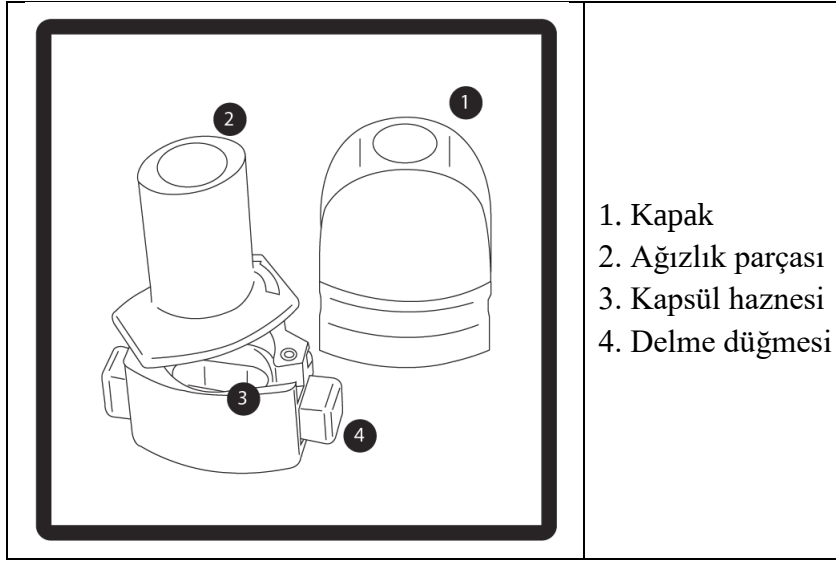
İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, inhalasyon cihazı kullanılarak yapılmalıdır.

Kapsüller ağızdan alınmaz.

BRONTİO kapsül yutulmamalıdır.

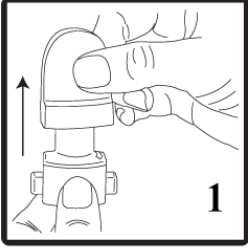
Bu ilacın doğru şekilde kullanımı sağlamak için hasta, doktor veya diğer sağlık çalışanlarınca, bu inhaleri nasıl kullanması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

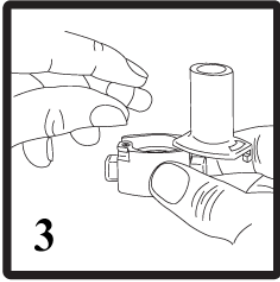
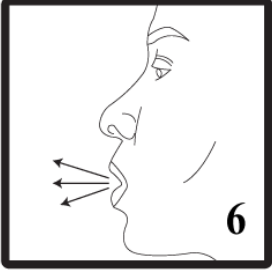
İnhalerin Kısımları



İnhaler Kullanım Talimatları:

BRONTİO'yu kullanırken, doktorunuzun talimatlarını dikkatle izlemeyi unutmayınız. İnhaler cihazı, BRONTİO kapsüllerinin inhalasyonu için özel olarak tasarlanmış bir inhalasyon cihazıdır. Başka hiçbir ilacı almak için kullanılmamalıdır.

	1.Kapağı çekerek çıkarın.
	2. Cihazın alt kısmını sıkıca tutarken ağız parçasını ok yönünde çevirerek açın.

 3	3. Kapsülü, ambalajından kullanmadan hemen önce çıkarın. Cihazın tabanındaki kapsül şeklindeki hazneye bir kapsülü yerleştirin.
 4	4. Ağız parçasını kapalı konuma getirmek için çevirin.
 5	5. Cihazı dik tutun (ağız parçası yukarıda olacak şekilde) ve kenardaki çıkıntılara eş zamanlı olarak SADECE BİR KEZ basın. Bu şekilde kapsül delindikten sonra kenar çıkıntılarını bırakın. Lütfen dikkat: Bu işlemi yaparken jelatin kapsül parçalanabilir ve soluma sırasında küçük jelatin parçalarının ağız ve boğaza kaçma olasılığı vardır. Jelatin parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra hazmedilir. Kapsülün kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarılması ve kapsülü patlatmak için kenar çıkıntılarına sadece bir kez basılması jelatin kapsülün parçalanma riskini en aza indirir (bkz. 3. basamak).
 6	6. Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.

	7. Ağız parçasını ağızınıza yerleştirin ve başınızı hafifçe geriye eğin. Ağız parçası etrafında dudaklarınızı sıkıca kapatın ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alın. Toz dağılırken kapsülün bölmesinde dönmesinden kaynaklanan bir “vızıltı” sesi duyacaksınız. Bu sesi duymadıysanız kapsül bölmesinde sıkışmış olabilir. Bu durumda cihazı açınız ve kapsülü bölmesinde oynatarak gevşetiniz. Kapsülü gevşetmek için düğmelere birden fazla BASMAYINIZ.
8. Vızıltı sesini duyduktan sonra cihazı ağızınızdan çıkarırken nefesinizi rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre içinizde tutun. Daha sonra normal şekilde nefes almaya devam edin. Cihazı açarak kapsülün içinde toz kalıp kalmadığını kontrol edin. Kapsülün içinde toz kalmışsa, 6, 7 ve 8. basamakları tekrarlayın.	
9. Kullandıktan sonra boş kapsülü atın ve ağız parçasını kapatın.	

Cihazın Temizlenmesi

Toz kalıntılarını temizlemek için ağız parçasını ve kapsül haznesini KURU ve temiz bir bezle silin. Temiz yumuşak bir fırça da bu amaçla kullanılabilir.

Kapsüller aşırı sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrekleri bozuk olan hastalar BRONTİO’yu önerilen dozlarda kullanabilirler. Orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dak) BRONTİO kullanımı yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerleri bozuk olan hastalar BRONTİO’yu önerilen dozlarda kullanabilirler (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük hasta grubunda KOAH durumunda BRONTİO’nun kullanım alanı yoktur.

BRONTİO’nun kistik fibrozda, çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuda veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar BRONTİO’yu önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

BRONTİO 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).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

BRONTİO uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinergik ilaçlarla olduğu gibi, BRONTİO dar-açılı glokomu kötüleştirebileceğinden, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

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 ≤ 50 mL/dk) BRONTİO, sadece beklenen yararlar potansiyel risklere göre daha üstünse kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süreli deneyim yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Hastalara, BRONTİO'nun doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Bu ilacın göze kaçması durumunda, dar açılı glokomun ortaya çıkabileceği veya kötüye gidebileceği, 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.

BRONTİO günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

BRONTİO kapsülleri yalnızca monodoz inhaler cihazı ile kullanılmalıdır.

BRONTİO kapsül başına 9,978 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-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. Sempatomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.

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

Tiotropium'un 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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi:

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

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 riski bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Tiotropium bromürün insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği

belirlenmiştir. Bununla birlikte, BRONTİO emziren annelerde önerilmez. Tiotropium bromür uzun etkili bir maddedir. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceği veya BRONTİO tedavisine devam edilip edilmeyeceği kararı, emmenin bebeğe olan yararları ve BRONTİO 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. Bölüm 5.3). Tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir.

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, palpitasyonlar

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

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

Gastro-intestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: Gastroözofajiyal reflü hastalığı, konstipasyon, orofarenjiyal kandidiyazis
Seyrek: İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil), gingivit, glossit, disfaji, stomatit, bulantı
Bilinmiyor: Diş çürümesi

Deri ve derialtı dokusu 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 yolu hastalıkları

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

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olarak görülen istenmeyen etkiler, hastaların yaklaşık %4'ünde ortaya çıkan ağız kuruluğu gibi antikolinerjik etkilerdir. 28 klinik çalışmada tiotropium ile tedavi edilen 9,647 hastanın 18'i (%0,2) ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstruktif 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. M₁'den M₅'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, M₃ reseptörlerini kompetitif ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek gevşeme sağlar. Antagonizmanın yarışmacı ve geri-dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ

preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M₃ reseptörlerinden son 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.

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

Kardiyak elektrofizyoloji

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

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

Akciğer fonksiyonu

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

105 KOAH hastasıyla yürütülen randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, sabah veya akşam uygulanmasından bağımsız olarak, 24 saat süreyle

bronkodilatasyon etkisinin devam ettiği gösterilmiştir.

Uzun dönem klinik çalışmalar (6 ay ve 1 yıl)

Dispne, Egzersiz toleransı

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

Dispnedeki iyileşmenin egzersiz toleransı üzerindeki etkisi, 433 orta-şiddetli KOAH hastasında yürütülen, 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda, 6 hafta süreli tiotropium tedavisi, bisiklet ergometrisinin semptomlarla sınırlanan dayanıklılık süresini anlamlı oranda (plasebo ile karşılaştırıldığında, %75 maksimum çalışma kapasitesinde %19,7 (Çalışma A) ve %28,3 (Çalışma B) oranında) iyileştirmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

492 hastada yürütülen, 9 ay süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropium, St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire=SGRQ) total skoru ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Tiotropium ile tedavi edilen hastalardan SGRQ total skorunda anlamlı iyileşmeler (yani >4 birim) gösteren hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında, %10,9 daha yüksek bulunmuştur (tiotropium gruplarında %59,1'e karşı plasebo grubunda %48,2, p=0,029). Gruplar arasındaki ortalama farklılık 4,19 birimdir (p=0,001; güven aralığı 1,69-6,68). SGRQ skoru alt alanlarındaki iyileşmeler, "semptomlar" için: 8,19 birim, "aktivite" için: 3,91 birim ve "günlük yaşam üzerindeki etkileri" için 3,61 birimdir. Bu alt alanların tümündeki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlıdır.

KOAH alevlenmeleri

1,829 orta-şiddetli KOAH hastasını içeren bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, tiotropium bromür KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%32,2'den %27,8'e) sağlamış ve alevlenme sayısında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde %19 oranında azaltmıştır (1,05 olay/maruziyet hasta yılından 0,85 olay/maruziyet hasta yılına). Ayrıca, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastaların oranı, tiotropium bromür grubunda %7 ve plasebo grubunda %9,5 olmuştur (p=0,056). KOAH nedeniyle hastaneye yatanların sayısı %30 oranında azalmıştır (0,25 olay/maruziyet hasta yılından 0,18 olay/maruziyet hasta yılına).

Önceki yıl içinde alevlenme öyküsü olan 7,376 KOAH hastasında 1 yıl süreli randomize, çift kör, çift sağır maskeleme (double dummy), paralel grupla çalışmada, günde bir kez 18 mikrogram tiotropium tedavisi ile, günde iki kez 50 mikrogram salmeterol HFA pMDI tedavisinin, orta ve şiddetli alevlenmelerin insidansı üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır.

Tablo 1: Alevlenme sonlanım noktalarının özeti

Sonlanım noktası	Tiotropium 18 mikrogram N = 3,707	Salmeterol 50 mikrogram N = 3,669	Oran (%95 GA)	P değeri
İlk alevlenmeye kadar geçen zaman (gün) [†]	187	145	0,83 (0,77-0,9)	<0,001
İlk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen süre [§]	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
≥1 alevlenmegeçiren hasta, n (%) [*]	1,277 (34,4)	1,414 (38,5)	0,9 (0,85-0,96)	<0,001
≥1 şiddetli (hastaneye yatma) alevlenme geçiren hasta, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

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

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

* Olay yaşanan 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) 0,77-0,9; p<0,001).

Tiotropium aynı zamanda ilk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zamanı da uzatır (tehlike oranı 0,72; %95 GA 0,61-0,85; p<0,001).

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

5,993 randomize hastada yürütülen (3,006 hasta plasebo ve 2,987 hasta tiotropium almıştır) 4 yıl süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropium ile elde edilen FEV₁ iyileşmesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 yıl süreyle tutarlı bir seyir izlemiştir. Tiotropium grubunda ≥45 ay tedaviyi tamamlayan hasta oranı plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (%63,8'e karşı %55,4, p<0,001). FEV₁'deki azalmanın yıllık oranı tiotropium ile plasebo arasında benzerdi. Tedavi sırasında ölüm riskinde %16 azalma mevcuttu. Ölüm insidans hızı plasebo grubunda 4,79/100 hasta yılına karşı tiotropium grubunda 4,1/100 hasta yılı bulunmuştur (tehlike oranı (tiotropium/plasebo)=0,84, %95 GA=0,73, 0,97). Tiotropium ile tedavi respiratuvar yetmezlik (adver 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium bromür, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir 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 beş 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.

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 ditiyenilglolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler bir miktar ilacın (intravenöz uygulama sonrasında dozun %20'sinden azı), sitokrom P450'ye bağımlı oksidasyon ve daha sonrasında glutatyon konjugasyonu 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 oranındaydı. 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 dozun %7'sidir (1,3mcg) 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 7'nci 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. Bölüm 4.2.

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

Böbrek yetmezliği:

KOAH hastalarında tiotropiumun inhalasyonla kararlı duruma kadar günde bir kez uygulamalarını takiben, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla ($CL_{CR} < 80$ mL/dk) kıyaslandığında, hafif böbrek bozuklukları ($CL_{CR} 50-80$ mL/dk), hafifçe daha yüksek $EAA_{0-6,ss}$ değerleri ile (%1,8-30 daha yüksek) sonuçlanmış, $C_{maks,ss}$ değerleri ise benzer bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonları normal KOAH hastalarıyla kıyaslandığında, orta şiddetli böbrek bozukluğu ($CL_{CR} < 50$ mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlanmış (EAA_{0-4} saat değerinde %82 artış ve C_{maks} 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 dozlardan 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 olanlara göre daha yüksek mortalite ve 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 toksisite çalışmalarında kaydedilen diğer ilgili etkiler, sıçan ve farelerde rinit ve nazal boşluk ve larinkste epitelyal değişikliklerle ortaya çıkan hafif solunum yolu irritasyonu ile sıçanlarda proteinli depozitlerle birlikte prostatit ve idrar torbasında taş oluşumudur.

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

Solunum (irritasyon) 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 monohidrat (Inhalac 250) (sığır sütü kaynaklı)

Laktoz monohidrat (Lactohale 300) (inek sütü kaynaklı)

No:3 HPMC kapsül

Hipromelloz

Brilliant blue FCF-FD&C Blue 1

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

BRONTİO'nun bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Kapsüller dondurulmamalıdır.

Saşe bir kez açıldıktan sonra 29 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

BRONTİO 18 mcg İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül adlı ürünümüz Şeffaf PVC / PVDC-Aluminyum folyo blister ile ambalajlanıp 30, 60 veya 90 kapsül içeren blister aluminyum saşe ile saşelenip karton kutu içerisinde monodoz kuru toz inhaler cihazı ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2017/604

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ