

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AİRTİO 18 mcg inhalasyon için toz içeren blister

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus\* 21,7 mcg

\*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (d50=70 µm) 12,9783 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Blister

Blisterlenebilen alü folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

AİRTİO, kronik bronşit ve amfizem dahil olmak üzere, kronik obstrüktif akciğer hastalığının idame tedavisinde, bununla ilişkili dispnenin idame tedavisinde ve alevlenmelerin önlenmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

Erişkinler için önerilen dozu, günde bir kez bir blister içeriğinin inhale edilmesidir.

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

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

**Uygulama şekli:**

AİRTİO, ağız yoluyla inhalasyon şeklinde kullanılır.

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

İnhalasyon cihazının kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

AİRTİO böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. Bununla birlikte esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 50$  ml/dak) tiotropium kullanımı yakından izlenmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalar AİRTİO'yu önerilen dozlarda kullanabilirler.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda tiotropiumun etkinliğine ve güvenilirliğine ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda AİRTİO kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyonda doz ayarlanması gerekmemektedir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

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

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

AİRTİO uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

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

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

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

AİRTİO 18 mcg inhalasyon için toz içeren blisterin hatasız bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjunktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomların herhangi bir kombinasyonu görülürse, ilaç kesilmeli ve hemen bir uzman hekimin görüşleri alınmalıdır.

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

AİRTİO 18 mikrogram inhalasyon için toz içeren blister günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

Laktoz uyarısı

AİRTİO yardımcı madde olarak 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 ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

##### **Gebelik dönemi**

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

AİRTİO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme yeteneđi/Fertilite**

Tiotropium ile ilişkili üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir.

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

AİRTİO'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Meydana gelebilecek baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Dehidratasyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, intraoküler basınç artışı

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Atrial fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler tařikardi, tařikardi, palpasyonlar

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Faranjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, epistaksis, larenjit, sinüzit

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Ağız kuruluğu

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

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

Bilinmiyor\*: Diş çürükleri

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, hipersensitivite (ani aşırılık reaksiyonları dahil)

Bilinmiyor\*: Anjiyonörotik ödem, deri reaksiyonları, deri ülseri, derinin kuruması

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Eklem şişliği

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonu

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

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

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %4'ünde gözlenen yaygın istenmeyen etkiler ağız kuruluğu gibi antikolinergik istenmeyen etkilerdir. 26 klinik çalışmada gözlenen ağız kuruluğu tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastanın 18'inde (%0.2) tedaviye son vermeye yol açmıştır.

Antikolinergik etki ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler arasında glokom, konstipasyon, paralitik ileus dahil intestinal tıkanıklık ve de idrar retansiyonu yer alır.

Yaş artışı ile birlikte antikolinergik etkilerde de artış gözlenebilir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mcg tiotropium bromür dozuna kadar inhale tek doz sonrasında sistemik antikolinergik advers etkiler görülmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde 170 mcg'a kadar tiotropium bromür ile yedi günlük doz uygulaması sonrasında ağız kuruluğu dışında advers etki görülmemiştir. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür dozları ile uygulanan bir çoklu doz çalışmasında anlamlı istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

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

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (antikolinergikler [tiotropium])

ATC kodu: R03BB04

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M<sub>1</sub>'den M<sub>5</sub>'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M<sub>3</sub> reseptörlerinin inhibisyonu, gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Bu antagonizma yarışmacı ve geri-dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, bronkoprotektif etkilerin doza bağımlı olduğu ve 24 saatten daha uzun sürdüğü görülmüştür. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemel M<sub>3</sub> reseptörlerinden son derece yavaş dissosiyasyon olmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir dissosiyasyon yarı-ömrüne sahiptir. N-kuvaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, bronko-selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce, kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M<sub>2</sub> reseptörlerinden dissosiyasyonu, M<sub>3</sub> reseptörleriyle olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, M<sub>2</sub>'ye karşı M<sub>3</sub> için bir alt-tip reseptör selektivitesine yol açar. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş dissosiyasyonun klinikteki karşılığı, KOAH'ı olan kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

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

Klinik geliştirme programında yürütülen uzun süreli, randomize, çift-kör çalışmalarda günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, 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 görülmeye başlar ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılır. Tiotropium sabah ve akşam pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR) düzeylerinde, anlamlı bir iyileşme sağlar.

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikleri**

### **Genel özellikler:**

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



### Emilim:

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

### 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 ölçülen tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL'dir ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azalma gösterir. Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL'dir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Çalışmalar, tiotropiumun kan beyin bariyerini herhangi önemli bir düzeyde geçmediğini göstermektedir.

### Biyotransformasyon:

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

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

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

### Eliminasyon:

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (% 74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun % 14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik hastalar:

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

#### Böbrek yetmezliği:

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

### Karaciğer yetmezliği:

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

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

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

Hamilelik, embriyonel/fetusa ilişkin gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili zararlı etkiler sadece maternal olarak toksik doz seviyelerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Solunumsal (tahriş), ürogenital (prostat) değişiklikler ve üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir. Genotoksite ve karsinojenik potansiyel insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

## **6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında karton kutuda 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 yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Maltepe Mahallesi General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2/14

Zeytinburnu/ İSTANBUL

Tel : 0 212 481 67 38

Fax : 0 212 481 67 38

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

237/1

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

İlk ruhsat tarihi: 11.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

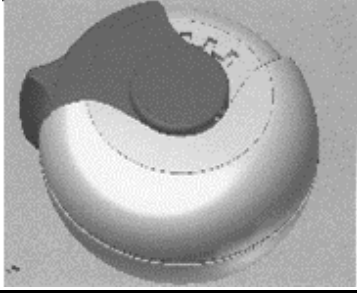
#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

17.02.2012

## İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

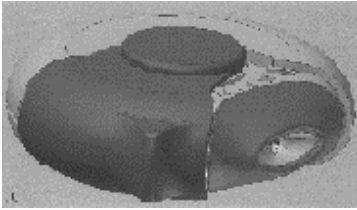
### KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



### AÇIK

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



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

İnhalasyon cihazı'nın üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazı'nı kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

## **AİRTİO İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?**

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

### **1.Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?**

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

### **2.İçine çekme**

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

### **3.Kapatma**

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

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

**UNUTMAYINIZ!**

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.