

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HELİOS 18 mcg İnhalasyon İçin Toz İçeren Blister

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 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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler

Pozoloji ve uygulama sıklığı:

HELİOS'un önerilen dozu, günde bir kez bir inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

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.

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

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerleri bozuk olan hastalar HELİOS'u önerilen dozlarda kullanabilirler.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda HELİOS kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar HELİOS'u önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

HELİOS 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

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

HELİOS uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

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

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

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

Hastalara, HELİOS'un doğru 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 glom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde gelişirse, hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır. Miyotik göz damlalarının, etkili bir tedavi sağlamadıkları kabul edilmektedir.

HELİOS günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

Laktoz uyarısı

HELİOS 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, KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ile beraber, ilaç etkileşimine yönelik klinik bulgular görülmezsin kullanılmıştır; sempatomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.

İki klinik araştırmadan, tiotropiumun diğer antikolinergik ilaçlar ile birlikte uygulanmasına yönelik sınırlı bilgiler elde edilmiştir. KOAH hastaları (n=64) ve sağlıklı gönüllülerde (n=35) kronik tiotropium uygulamasıyla birlikte akut tek doz ipratropium bromür uygulaması, advers

olaylarda artış, vital bulgular ya da elektrokardiyografik bulgularda değişiklik ile ilişkili değildi. Ancak, diğer antikolinergik ilaçların tiotropium ile birlikte kronik olarak uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

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

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

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

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinergik özelliklerine bağlanabilir.

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

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$
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 bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Farenjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, burun kanaması, larenjit, sinüzit

Gastro-intestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Stomatit, gastroözofajiyal reflü hastalığı, konstipasyon, bulantı

Seyrek: İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil), gingivitis, glossit, orofarenjiyal kandidiyazis, disfaji

Bilinmiyor: Diş çürümesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları - Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil), ürtiker, kaşıntı

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, deri enfeksiyonu ve deri ülseri, deride kuruluk

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Eklemlerde şişme

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar yapmada güçlük

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

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 HELİOS, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

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

Sağlıklı gönüllülerde, günde bir kez 141 mg dozunda tekrarlı inhalasyonları izleyerek, ağız kuruluğu ile birlikte bilateral konjunktivit 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.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antikolinergikler

ATC kodu: R03BB04

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M₁'den M₅'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M₃ reseptörlerinin inhibisyonu gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Antagonizmanın yarışmacı ve geri dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür.

Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M₃ reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M₂ reseptörlerinden ayrışması, M₃ reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda M₂'ye karşı M₃ için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt-tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek

düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

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

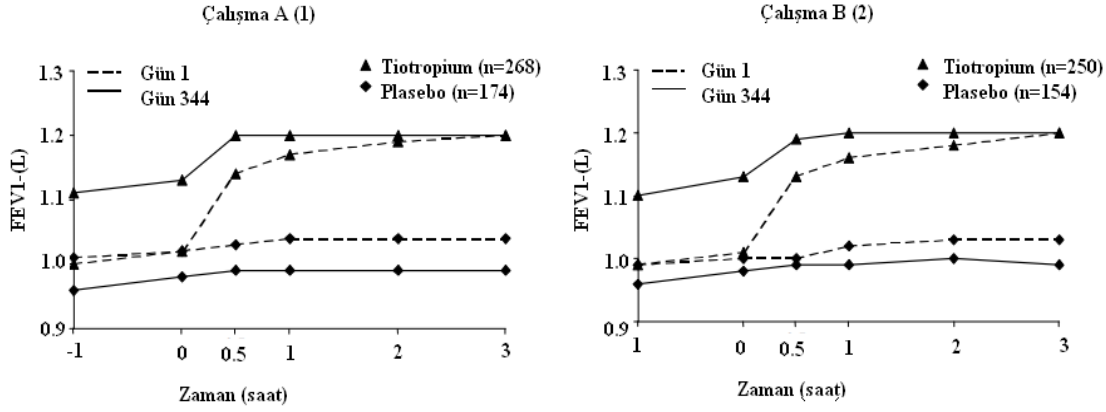
Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium verilmişti) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki tane ise ipratropium kontrollü araştırmadan oluşuyordu.

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

Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁ ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açtı ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı oldu. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başladı ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşıldı. Tiotropium sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirdi.

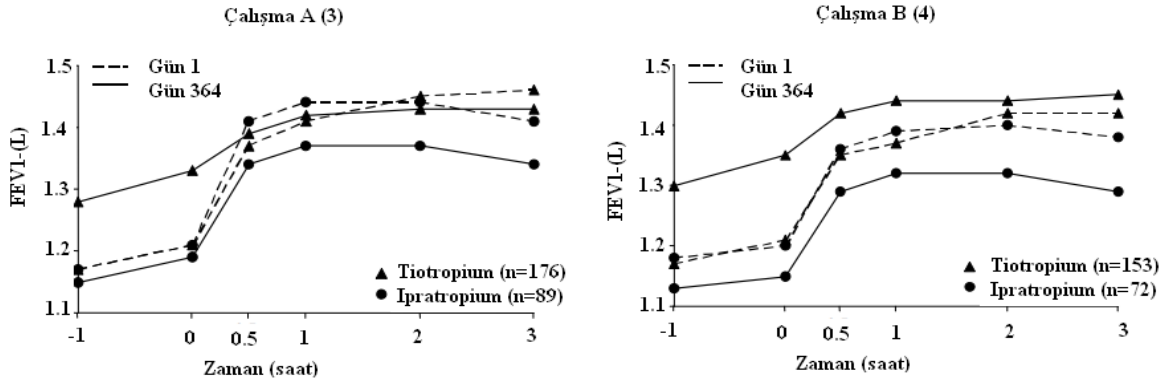
Akciğer fonksiyonlarında tiotropium ile görülen iyileşmeler, altı uzun dönemli çalışmada uygulama dönemleri boyunca sürekli oldu (Şekil 1-3). Bu iyileşmeler, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı oldu.

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



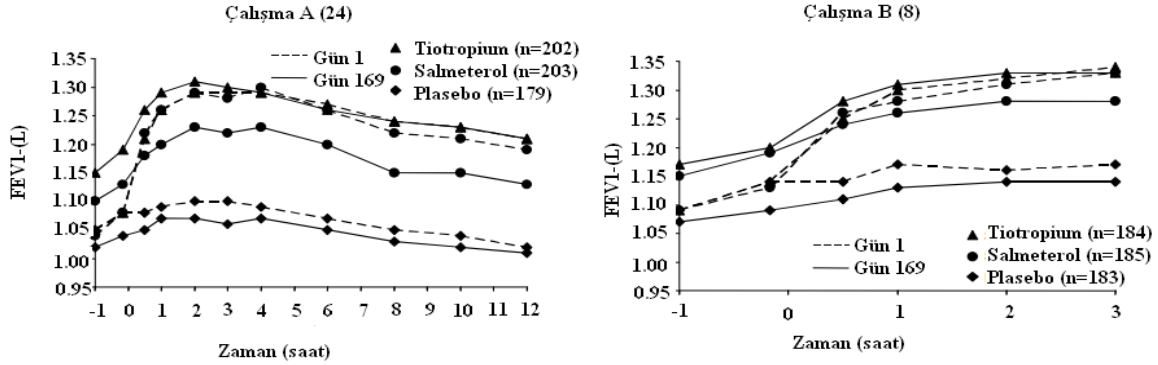
*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

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



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

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



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

Yüz beş kronik obstrüktif akciğer hastası üzerinde yürütölen bir randomize, plasebo kontrollö klinik çalışmada, tiotropiumun sabah ya da akşamları uygulanmasından bağımsız olarak, bronkodilatasyonun 24 saatlik doz aralığı boyunca, plaseboya kıyasla kalıcı olduğu gösterilmiştir.

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

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

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

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

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

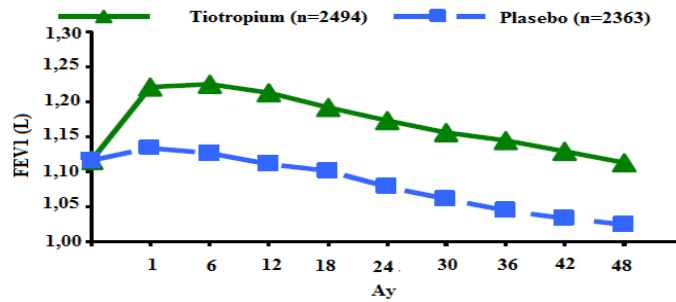
Dispnedeki iyileşmenin fonksiyonel aktiviteler üzerindeki etkisi, KOAH hastalarında randomize, çift-kör, plasebo kontrollö iki araştırmada incelenmiştir. Bu araştırmalarda tiotropium,

semptomların sınırladığı egzersiz toleransını, plaseboya kıyasla %19.7 ve %28.3 oranında arttırdı.

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

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

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



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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşimidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, amaçlanan

organ olan akciğerde tutulur. Aşağıda açıklanan farmakokinetik verilerin çoğu, tedavi için önerilenden daha yüksek dozlar ile elde edilmiştir.

Emilim:

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

Dağılım:

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçüldüğünde tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL idi ve çok-kompartmanlı bir model içinde, hızla azaldı. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL idi. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Bu durum, sağlıklı genç gönüllülerde bir doz intravenöz uygulamadan sonra %74 oranında değişmemiş maddenin idrarla atılmasıyla belirlenmiştir. Ester yapısındaki tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile parçalanarak, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglikolik 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 konjügasyonu yoluyla, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize olduğunu düşündürmektedir. Bu enzimatik yol CYP450 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri olan kinidin, ketokonazol ve gestoden ile inhibe edilebilir. Böylelikle CYP450 2D6 ve 3A4, dozun küçük bir

bölümünün eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadırlar. Tiotropium, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Eliminasyon:

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranındaydı. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun %14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. Tiotropiumun renal klerensi, kreatinin klerensini geçer; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Bebeklerde ve çocuklarda tiotropium kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

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

Böbrek yetmezliği:

Esas olarak renal ekskresyon ile atılan bütün diğer ilaçlar ile ortaklaşa özellik olarak, böbrek bozukluğu, hem intravenöz infüzyon, hem de kuru toz inhalasyonlarından sonra plazma ilaç konsantrasyonlarında yükselme ve renal ilaç klerensinde azalma ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda sıklıkla görülen hafif böbrek bozukluğu (CL_{CR} 50-80 mL/dk), tiotropium plazma konsantrasyonlarını hafifçe arttırdı (intravenöz infüzyon sonrasında $EAA_{0-4saat}$ değerinde %39 artış). Orta ile şiddetli böbrek bozukluğu ($CL_{CR} < 50$ mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlandı ($EAA_{0-4saat}$ değerinde %82 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulandı.

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

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 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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve 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@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

239/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

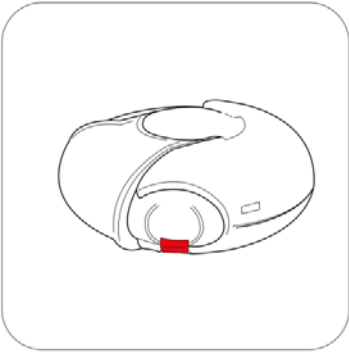
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



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.

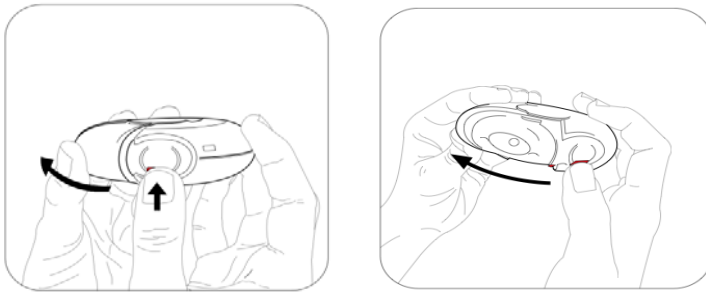
1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

HELİOS 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.



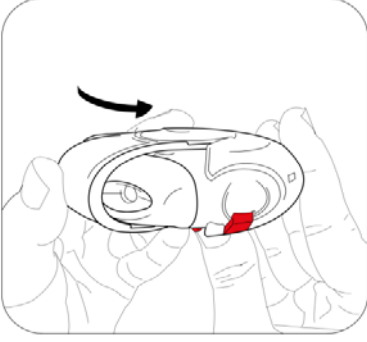
- Ağzılığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.



- İnhalasyon cihazını ağzınızdan 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.



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.