

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXRİVA 18 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus* 21,7 mcg

*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

Yardımcı maddeler:

Laktoz 12,9783 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül

Kapak: şeffaf, Gövde: natural transparan renk kapsül içerisinde beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FİXRİVA, 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 kapsül içeriğinin inhale edilmesidir.

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

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

FİXRİVA inhaler kapsül; 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.

Kapsüllerin kesinlikle ağız içine alınarak yutulmaması ve kesinlikle inhaler içine yerleştirildikten sonra soluk alma yoluyla kullanılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Jelatin kapsülün parçalanabileceği ve inhalasyondan sonra ağız veya boğaza küçük jelatin parçacıklarının ulaşabileceği hastaya anlatılmalıdır. Bu olasılık kapsülün birden fazla delinmemesi ile en aza indirilir.

Kapsüller blister ambalajdan ancak kullanım öncesi çıkarılmalıdır.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

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

FİXRİVA 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 ≤ 50 ml/dak) tiotropium kullanımı yakından izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar FİXRİVA'yı önerilen dozlarda kullanabilirler.

Pediyatrik popülasyon:

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

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

FİXRİVA 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 ≤ 50 ml/dk) sadece beklenen yarar potansiyel riskten büyük olduğunda kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmamaktadır.

FİXRİVA 18 mcg inhalasyon için toz içeren kapsülün 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.

FİXRİVA 18 mikrogram inhalasyon için toz içeren kapsül günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

Laktoz uyarısı

FİXRİVA yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalımsal 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.

FİXRİVA 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 FİXRİVA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FİXRİVA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/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

FİXRİVA'nın 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: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, 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*: Anjiyotik 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.

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

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_1 'den M_5 'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M_3 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_3 reseptörlerinden son derece yavaş dissosiyasyon olmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenen 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_2 reseptörlerinden dissosiyasyonu, M_3 reseptörleriyle olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, M_2 'ye karşı M_3 için bir alt-tip reseptör selektivitesine yol açar. Yüksek düzeydeki potans 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, 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 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'nın 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 zellikleri

Genel zellikler:

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuvaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen cznr. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük coğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, hedef organ olan akciğerde tutulur.

Emilim:

Kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değer, akciğere ulaşan bölümün yüksek lde biyoyararlanılabilir 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 cok 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. Clışmalar, 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 mikrozomlarındaki 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 mikrozomlarında 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 toksisite çalışmalarından bildirilen diğer ilişkili advers etkiler: sıçanlarda ve farelerde rinit, nazal boşluğun ve larinksin epitel değişmeleri 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. Genotoksisite 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

FİXRİVA 18 mcg İnhalasyon için toz içeren 60 veya 120 kapsül, PVC/PVDC/Alü blister ambalajlarda İnhalasyon cihazı içeren 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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

239/55

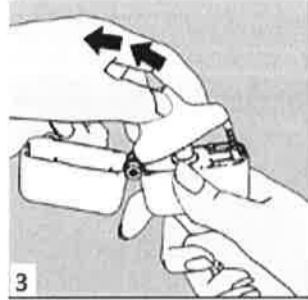
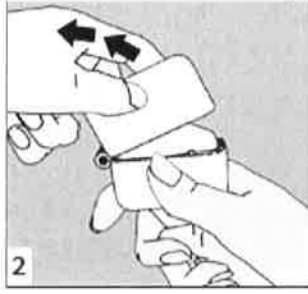
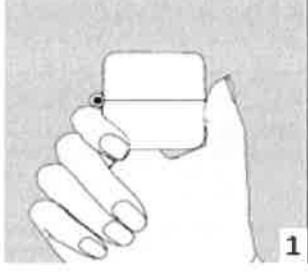
9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.01.2012

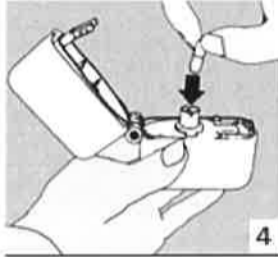
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

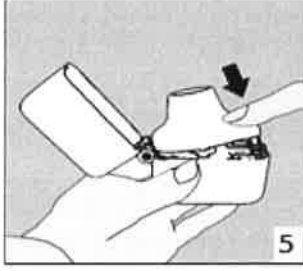
İnhalasyon cihazı kullanım talimatı



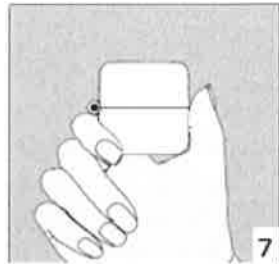
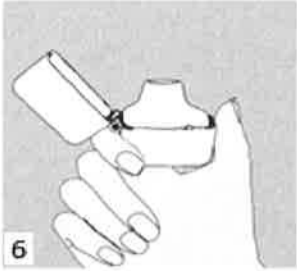
1., 2. ve 3. toz başlığını yukarı doğru çekerek açınız. Daha sonra ağızlık parçasını açınız.



4. Blister ambalajından bir FİXRİVA inhalasyon için toz içeren kapsülü çıkarınız (kullanımdan hemen önce çıkarınız) ve şekilde gösterildiği gibi merkezi hazneye yerleştiriniz. Kapsülün hazneye hangi yönde yerleştirildiği önemli değildir.

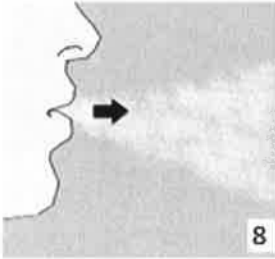


5. Ağızlık parçasını bir “klik” sesi duyuncaya değin **sıkıca** kapatınız. Toz başlığını açık bırakınız.



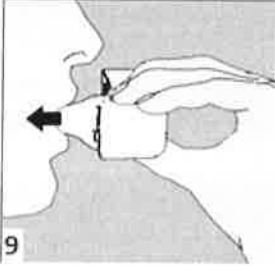
6. ve 7. İnhalasyon cihazını ağızlık parçası yukarıda olacak şekilde tutunuz ve kapağı bastırarak kapatınız.

Böylece kapsülde delikler açılacak ve nefes aldığınızda ilacın salıverilmesini sağlayacaktır.



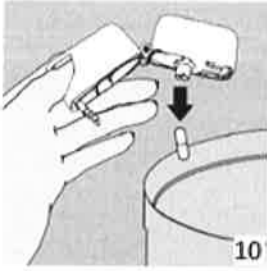
8. Nefesinizi tam olarak veriniz.

Önemli: Hiçbir zaman ağızlık parçasına doğru nefes vermeyiniz.



9. İnhalasyon cihazının ağzını açıp, cihazı ağzınıza kadar kaldırıңыз ve dudaklarınızı ağızlık parçasının çevresinde sıkıca kapayınız. Başınızı dik bir şekilde tutarak, yavaş ve derin bir nefes alınız; nefes alma hızınızı, kapsülün titreştiğini algılayacak şekilde ayarlayınız. Akciğerleriniz doluncaya kadar nefes alınız; nefesinizi sizi zorlamayacak bir süreyle tutunuz ve bu esnada inhalasyon cihazını ağzınızdan çıkarınız. Şimdi normal nefes alıp vermeye başlayabilirsiniz.

Basamak 8 ve 9'yı bir kez daha tekrarlayınız, bu kapsülün tamamen boşalmasını sağlayacaktır.



10. Ağızlık parçasını yeniden açınız. Cihazı çevirerek kullanılmış kapsülü çıkarınız ve atınız. Ağızlık parçasını ve toz başlığını kapatınız ve inhalasyon cihazınızı yerine kaldırıңыз.

İnhalasyon cihazının temizleme işlemi

İnhalasyon cihazını ayda bir kez yıkayınız. Kapağı ve ağızlığı açınız. Cihazı sıcak su ile yıkayarak içerisindeki tozlardan arındırınız. Cihaz içerisindeki suyu boşaltarak kağıt bez üzerine kapak, ağızlık ve gövde kısımları açık kalacak şekilde kurumaya bırakınız. 24 saat kurumaya bırakılan cihaz kullanılmaya hazırdır. Eğer ihtiyaç varsa ağızlık kısmının dış yüzeyi ıslak olmayan nemli bir bezle silinebilir.