

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOTEROL 12 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Formoterol fumarat dihidrat12 mcg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf ve renksiz kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla bir inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren (inhaler steroidlerle kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda) kullanılır.
- Orta ve ağır KOAH olgularında uzun etkili β_2 agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.
- İn hale alerjenler, soğuk hava ya da egzersizle indüklenen bronkospazm profilaksisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:

Yetişkinler:

FOTEROL'ün etkin maddesi formoterolün de dahil olduğu uzun etkili beta₂ agonist sınıfı ilaçlar, astımlı hastalarda, yalnızca düzenli ve yeterli dozda inhale kortikosteroid alan hastalarda bu tedaviye ek olarak kullanılır. FOTEROL dozu, hastanın kişisel ihtiyacına göre ayarlanmalı ve terapötik amaca ulaşılmasını sağlayan en düşük dozda uygulanmalıdır. Doz, önerilen maksimum dozu aşacak şekilde artırılmamalıdır.

İnhalasyondan 12 saat sonra FOTEROL, hala önemli derecede bronkodilatör etki gösterdiğinden, çoğu olguda günde iki defa uygulama şeklindeki idame tedavisi, kronik durumlarla ilişkili gündüz ve gece görülen bronkokonstriksiyonu kontrol altına alır.

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (12 mikrogram formoterole eşdeğer) kullanılması önerilir. Daha ciddi vakalarda günde 2 kez 2 inhaler kapsül verilir.

Önerilen en yüksek idame dozu günde 48 mikrogramdır.

Gerekirse belirtilerin hafifletilmesi için önerilen en yüksek günlük doz olan 48 mikrogramı aşmamak kaydıyla her gün 1-2 ilave kapsül kullanılabilir. Ancak haftada iki günden fazla ilave dozlara ihtiyaç olduğu takdirde doktora danışılmalı ve tedavi yeniden değerlendirilmelidir, çünkü bu durum hastalığın ağırlaştığının belirtisi olabilir. FOTEROL, astım ataklarının akut semptomlarını hafifletmek için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda, kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

FOTEROL sadece inhale bir kortikosteroide ilave olarak reçete edilmeli ve kullanılmalıdır. Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (12 mikrogram) kullanılması önerilir.

İnhale kortikosteroid ile uzun etkili beta₂ agonistin ayrı kullanılmasının gerekli olduğu durumlar dışında 5-12 yaş arası çocuklarda, inhale kortikosteroid ile uzun etkili beta₂ agonist (LABA) içeren bir kombinasyon preparatla tedavi uygulanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8).

Önerilen en yüksek doz günde 24 mikrogramdır.

FOTEROL, bir astım atağının akut semptomlarını hafifletmek için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda, kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

FOTEROL, 5 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez.

Egzersizizin neden olduğu bronkospazma karşı veya bilinen kaçınılamaz bir allerjen ile temastan önce profilaksi:

Yetişkinler:

Egzersizden veya allerjenle temastan en az 15 dakika önce 1 inhaler kapsül (12 mikrogram) inhale edilmelidir. Ciddi bronkospazm öyküsü olan hastalarda profilaktik olarak 2 inhaler kapsül (24 mikrogram) gerekli olabilir.

Persistan astımı olan hastalarda, egzersizin neden olduğu bronkospazma karşı ya da bilinen kaçınılamaz bir allerjen ile temastan önce FOTEROL'ün kullanılması klinik açıdan endike olabilir. Ancak astım tedavisi bir inhale kortikosterid de içermelidir.

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

Egzersizden veya allerjenlerle temastan en az 15 dakika önce 1 inhaler kapsül (12 mikrogram) inhale edilmelidir. FOTEROL, sadece bir inhale kortikosteroide ek olarak kullanılmalıdır.

Persistan astımı olan hastalarda, egzersizin neden olduğu bronkospazma karşı ya da bilinen kaçınılamaz bir allerjen ile temastan önce FOTEROL'ün kullanılması klinik açıdan endike

olabilir. Ancak astım tedavisi bir inhale kortikosterid de içermelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (12 mikrogram) kullanılması önerilir.

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

Uygun değildir.

Uygulama şekli:

Yetişkinlerde ve 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda inhalasyonla kullanılır.

FOTEROL inhalasyon tozu kapsülleri, yalnızca FOTEROL ambalajındaki Aerolizer inhaleriyle kullanılmalıdır.

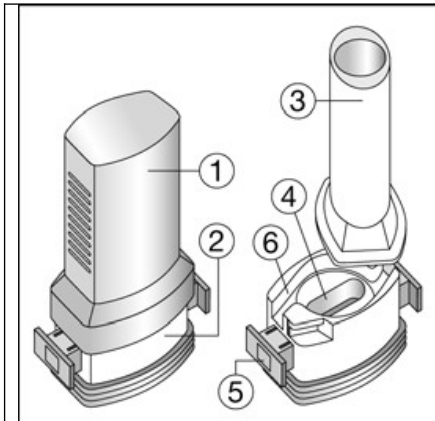
İlacın uygun kullanımından emin olmak için doktor veya bir başka sağlık personeli:

- Hastaya Aerolizer’i nasıl kullanacağını göstermelidir,
- Kapsüllerin sadece Aerolizer aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur.

Kapsülün parçalanabileceğini ve küçük kapsül parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini hastaların bilmesi önemlidir. Hastaya kapsülün zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir. Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma olasılığı asgari düzeye indirilebilir.

Kapsüller blister ambalajından **kullanımdan hemen önce** çıkarılmalıdır.



Aerolizer aşağıdaki bölümlerden oluşmaktadır:

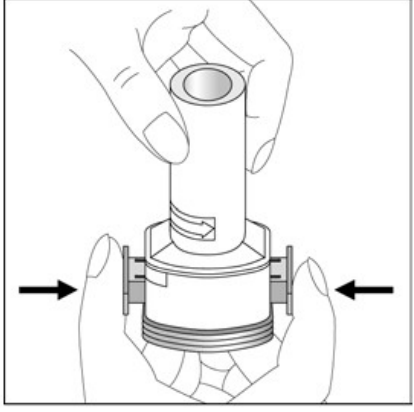
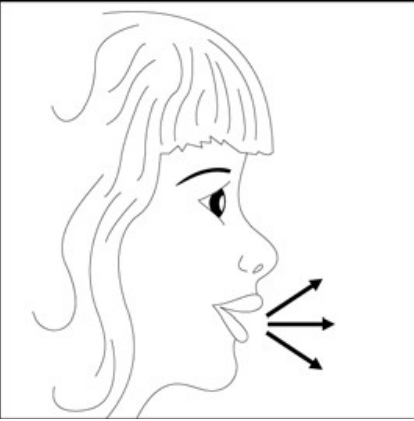

1. Tabanın ağızlığını koruyan bir kapak,
2. İlacın kapsülden düzgün olarak salınmasını sağlayan bir taban,

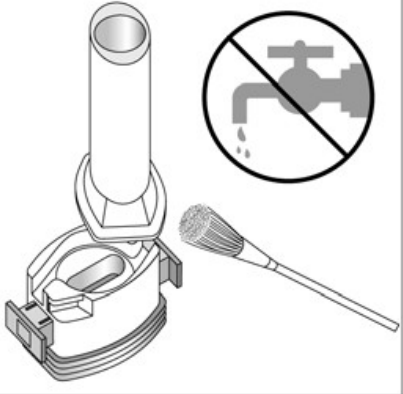
Taban kısmı aşağıdaki bileşenlerden oluşur:

3. Bir ağızlık,
4. Bir kapsül bölmesi,
5. Her bir yanda “kulakçıkları” (çıkık yan taraflar) ve her bir tarafın iğnesi olan bir düğmesi
6. Bir hava giriş kanalı.

Doğru kullanım talimatları

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>1. Kapağı çekip çıkarınız.</p> |
|  | <p>2. Kapsül bölmesini açınız.</p> <p>İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.</p> |
|  | <p>3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz.</p> <p>Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülü, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir.</p> <p>ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine koymayınız!</p> |
|  | <p>4. “Tık” sesini duyana kadar ağızlığı ok yönünün tersine döndürerek kapsül bölmesini kapatınız.</p> |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>5. Tozu kapsülden serbestlemek için:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aerolizeri ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz.• Aynı anda kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) da sıkıca basarak kapsülü deliniz. Sonra düğmeleri bırakınız. Bu işlemi sadece bir kere yapınız. <p>Not: Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük kapsül parçacıkları ağızınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat kapsül yenilebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.</p> |
|  | <p>6. Nefesinizi dışarıya olabildiğince veriniz.</p> |
|  | <p>7. İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ağızlığı ağızınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz.• Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız.• Hızlı ama duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin soluk alınız. <p>Not: Kapsülün, kapsül bölmesinin üzerindeki alanda dönmesine bağlı olarak bir vızıldama sesi duymalısınız. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Daha sonra 7. basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar tekrar BASMAYINIZ.</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>8. Aerolizerin içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi rahatsız olmayacak şekilde, tutabildiğiniz kadar tutunuz ve inhaleleri ağzınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6-8. işlemleri tekrarlayınız.</p> |
|  | <p>9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (bkz. basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız ve içeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız.</p> <p>Not: Aerolizeri temizlemek için SU KULLANMAYINIZ.</p> |
| | <p>10. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.</p> |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Formoterolün karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalardaki kullanımına ilişkin klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, FOTEROL'ün böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımında doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

FOTEROL, 5 yaşından küçük çocuklara tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

FOTEROL, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda diğer yetişkinlerle aynı dozlarda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde formoterole ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Formoterol; astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Astımla ilişkili ölüm:

FOTEROL'ün etkin maddesi formoterol, uzun etkili β_2 -adrenerjik agonistler sınıfına dahildir. Uzun etkili diğer bir β_2 -agonist olan salmeterol ile yapılan bir çalışmada, salmeterol ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında astım nedeniyle ölüm oranının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (sırasıyla 13/13, 176 ve 3/13, 179). Astımla ilişkili ölüm oranının

formoterol ile artıp artmadığına dair yeterli çalışma yürütülmemiştir.

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

Astım tedavisi:

FOTEROL başka bir uzun etkili beta₂-agonist ile birlikte kullanılmalıdır.

FOTEROL, astımda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır.

FOTEROL, astım hastalığının başlangıç tedavisi olarak önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

Astım hastalarını tedavi ederken uzun etkili bir beta₂ agonist (LABA) olan FOTEROL, tek başına bir inhale kortikosteroid ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen ya da hastalığının şiddeti bir LABA ve inhale kortikosteroidin her ikisi ile tedavinin başlatılmasını kesin olarak gerektiren hastalarda bir inhale kortikosteroid ile ilave tedavi olarak kullanılmalıdır.

İnhale kortikosteroid ile uzun etkili beta₂ agonistin ayrı kullanılmasının gerekli olduğu durumlar dışında 5-12 yaş arası çocuklarda, inhale kortikosteroid ile uzun etkili beta₂ agonist (LABA) içeren bir kombinasyon preparatla tedavi uygulanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 4.8).

İnhale kortikosteroid ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

FOTEROL reçete edildiğinde hastalar aldıkları antiinflamatuar tedavinin yeterliliği açısından değerlendirilmelidirler. Hastalara, FOTEROL almaya başladıktan sonra, belirtilerde düzelme olduğunda bile antiinflamatuar tedaviye değişiklik yapmaksızın devam etmeleri öğütlenmelidir.

Günlük FOTEROL dozu, önerilen maksimum dozu aşmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FOTEROL dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve FOTEROL etkili en düşük dozda kullanılmalıdır.

Astım atakları:

FOTEROL ile tedavi sırasında astımla ilgili ciddi advers olaylar ve alevlenmeler ortaya çıkabilir.

Formoterol ile yapılan klinik çalışmalar, formoterol kullanan hastalarda (özellikle 5-12 yaş arası hastalarda) ciddi astım ataklarının sıklığının plasebo alanlara göre daha yüksek olduğunu düşündürmüştür (bkz. Bölüm 5.1). Bu çalışmalar, ciddi astım alevlenme oranları açısından tedavi grupları arasındaki farkların doğru olarak ölçülmesine imkan vermemektedir.

Semptomlar devam ettiği takdirde ya da semptomların kontrol edilebilmesi için gereken FOTEROL dozlarının sayısı arttığı takdirde, doktorlar böyle bir gelişmenin genellikle altta yatan durumun kötüleştiğini gösteriyor olması nedeniyle kullanılan astım tedavisini yeniden değerlendirmelidir.

Astım alevlenmesi esnasında FOTEROL tedavisine başlanmamalı ya da doz artırılmamalıdır.

Hastalar alevlenme döneminde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

FOTEROL, akut astım semptomlarının rahatlatılması için kullanılmamalıdır. Akut ataklarda kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır. Hastalar, astımları aniden kötüleştiği takdirde tıbbi tedavi almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Eşlik eden şartlar:

FOTEROL kullanan hastalarda aşağıdaki durumların varlığında, özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere, özel dikkat ve denetleme gereklidir:

İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler (özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok), şiddetli kardiyak dekompanseasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiopati, tirotoksikoz veya taşiaritmiler ya da kalp yetmezliği gibi diğer ciddi kardiyovasküler bozukluklar.

Formoterol, QTc aralığının uzamasına neden olabilir. QTc aralığı uzaması olan ve QTc aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Daha önceden kardiyak problemleri bulunan hastalarda ve teofilin ile formoterolü bir arada kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

FOTEROL dahil beta₂ uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda FOTEROL tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi:

FOTEROL dahil beta₂-agonist tedavisi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir. Hipoksi ve birlikte uygulanan tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebileceğinden, şiddetli astımlı hastalarda özel bir dikkat önerilir (bkz. Bölüm 4.5). Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksal bronkospazm ihtimali akılda tutulmalıdır. Böyle bir durum görüldüğünde, FOTEROL tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Doğru olmayan uygulama yolu:

Formoterol fumarat dihidrat etkin maddesini içeren kapsülleri inhalasyon cihazına koymak yerine yanlışlıkla yutan hastalarla ilgili raporlar bulunmaktadır. Bu vakaların büyük bir kısmı yan etkilerle ilişkilendirilememiştir. Sağlık hizmeti uzmanları FOTEROL'ün nasıl doğru kullanılacağını hasta ile görüşmelidir (bkz. Bölüm 4.2) FOTEROL reçete edilmiş bir hastanın solunumunda iyileşme olmuyorsa, sağlık hizmetleri uzmanı hastaların FOTEROL inhalasyon cihazını nasıl kullandığını sormalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir arada kullanımın önerilmemesi ile sonuçlanan öngörülen etkileşimler:

FOTEROL kullanımını etkileyen etkileşimler:

Beta-adrenerjik blokerler FOTEROL'ün etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden FOTEROL, zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokerler (göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

Göz önünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

FOTEROL kullanımını etkileyen etkileşimler:

Diğer beta₂-agonistleri gibi FOTEROL de; kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, makrolidler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ve eritromisinler gibi ilaçlarla veya QTc aralığını uzattığı bilinen herhangi bir ilaçla birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçlar, adrenerjik agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir. QTc-aralığını uzattığı bilinen ilaçlara ventriküler aritmi eşlik etme riski artar (bkz. Bölüm 4.4).

FOTEROL ile diğer sempatomimetik maddelerin birlikte verilmesi, FOTEROL'ün istenmeyen etkilerini güçlendirebilir, doz ayarlaması gerekebilir. Atomoksetin formoterolden kaynaklanan taşikardiyi artırabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi beta₂-agonistlerin muhtemel hipokalemi etkisini güçlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Halojenli hidrokarbonlarla eş zamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Formoterol, beta-blokerlerin (beta₁-selektif) bradikardik etkisini azaltabilir.

Antikolinergik ilaçlar formoterolün bronkodilatör etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için FOTEROL tedavisi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Eğer gebelik tespit edilirse, devam eden FOTEROL tedavisinin alternatif tedavilere karşı yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

FOTEROL, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

FOTEROL'ün gebelik döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda formoterol, erken doğum sonrası sağkalım da azalma ve doğum ağırlığının azalması yanı sıra implantasyon kayıplarına neden olmuştur. Etkiler, formoterolün klinik kullanımı sırasında ulaşılanlardan çok daha yüksek sistemik maruziyetlerde ortaya çıkmıştır. Üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Daha güvenli bir alternatif olduğu takdirde gebelik dönemi (özellikle hamileliğin sonunda ve doğum esnasında) süresince kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer beta₂-adrenerjik uyarıcılar gibi formoterol de uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle, doğum sürecini baskılayabilir. Hayvan deneylerinde teratojenik etki görülmemiştir.

Hamilelikte sadece anneye sağlayacağı yarar, fetüse olabilecek riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Formoterol, emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir ancak, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Etkin madde emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Bu nedenle, FOTEROL kullanan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Formoterolün insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair veri mevcut değildir. Erkek ve dişi sıçanlar üzerinde gerçekteştirilen çalışmalarda fertilitede bozulma gözlenmemiştir. Bölüm 5.3'e bakınız.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara, araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları en sık reaksiyon ilk sırada yer alacak şekilde sıklığa göre sıralanır. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır.

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn; bronkospazm, egzantem, ürtiker, kaşıntı)

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, anjiyonötik ödem, dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok Seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, uykusuzluk, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Disguzi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Kardiyak aritmiler (örn; atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol)

Çok seyrek: Periferik ödem, anjina pektoris, QTc aralığının uzaması

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Kan basıncında değişiklikler

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm, boğaz irritasyonu, akut astım alevlenmesi*

Bilinmiyor: Öksürük**

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Çok seyrek: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü**

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan basıncında artış (hipertansiyon dahil)**

*Klinik çalışmalarda ciddi astım alevlenmesi olan hastaların yüzdesi formoterol için plasebodan daha yüksekti ve en büyük sayısal dengesizlik 5-12 yaş arası çocuklarda gözlemlendi.

**Bu advers olaylar, pazarlama sonrası formoterol ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımlanması

Ağır astım atakları:

Formoterol fumarat ile uygulanan en az 4 haftalık plasebo-kontrollü klinik çalışmalar, formoterol fumarat alan hastalarda ciddi astım ataklarının sıklığının (günde iki kez 10-12 mikrogram için %0,9, günde iki kez 24 mikrogram için %1,9) plasebo alanlardakine (%0,3) göre daha yüksek olduğunu düşündürmüştür (özellikle 5 – 12 yaş arası hastalarda).

Astımlı adolesan ve yetişkin hastalardaki deneyimler:

ABD’de ruhsatlandırma için yapılan ve 12 yaş ve üstü toplam 1095 hastanın katıldığı 12 haftalık iki önemli kontrollü çalışmada, ciddi astım ataklarının (astımın hastanın hastaneye yatırılmasını gerektiren akut kötüleşmesi) günde iki kez verilen formoterol fumarat 24 mikrogram uygulamasında (9/271, %3,3) günde iki kez verilen formoterol fumarat 12 mikrogram uygulamasına (1/275, %0,4), plaseboya (2/277, %0,7) ya da albuterole (2/272, %0,7) göre daha sık ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.

Bu gözlemi araştırmak amacıyla daha sonra yapılan ve 2085 hastanın katıldığı bir klinik çalışmada, yüksek ve düşük doz gruplarında astımla ilgili ciddi advers olaylar karşılaştırılmıştır. 16 hafta süren bu klinik çalışmada elde edilen sonuçlar, formoterol fumarat dozuyla açık bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmada, ciddi astım ataklarının görüldüğü hastaların yüzde oranının formoterol fumaratta plaseboya göre biraz yüksek olduğu

görülmüştür (üç çift-kör tedavi grubu için: FOTEROL 24 mikrogram günde iki kez (2/527, %0,4), formoterol fumarat 12 mikrogram günde iki kez (3/527, %0,6) ve plasebo (1/514, %0,2) ve açık-etiketli tedavi grubu için: formoterol fumarat 12 mikrogram günde iki kez ilave olarak ayrıca günde en fazla iki ek doz (1/517, %0,2).

5-12 yaş arasındaki astımlı çocuklardaki deneyimler:

Günde iki kez verilen formoterol fumarat 12 mikrogram dozun günde iki kez verilen formoterol fumarat 24 mikrogram doza ve plaseboya göre güvenliliği; günlük bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedaviye ihtiyaç duyan astım hastası 518 çocuğun (5-12 yaş arasındaki) katıldığı 52 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör büyük bir çalışmada araştırılmıştır. Günde iki kez formoterol fumarat 24 mikrogram (11/171, %6,4) ya da günde iki kez formoterol fumarat 12 mikrogram alan (8/171, %4,7) çocuklarda görülen ciddi astım ataklarının plasebo alan çocuklardakine (0/176, %0) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Tedavi önerileri için, Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli ve Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri'ne bakınız.

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

Belirtiler:

Aşırı dozun yönetimi konusunda bugüne kadar klinik çalışma yoktur ancak FOTEROL'ün aşırı dozuna bağlı olarak beta₂-adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir: Bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, sedasyon, palpasyonlar, taşikardi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, uzatılmış QTc-aralığı, hipertansiyon.

Tedavi:

Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır.

Kardiyoselektif beta-blokerlerin kullanılması düşünülebilir, fakat beta-adrenerjik bloker kullanımı bronkospazma neden olabileceğinden bu tedavi yalnızca doktor gözetimi altında ve çok dikkatli uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta₂-adrenoreseptör agonisti

ATC kodu: R03AC13

Formoterol güçlü, seçici bir beta₂-adrenojik uyarıcıdır. Geri dönüşlü soluk yolu tıkanmaları olan hastalarda bronkodilatör bir etki gösterir. Etkisi çabuk (1-3 dakika içinde) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgindir.

İnsanda, egzersiz ve metakolin tarafından indüklenen bronkospazmı önlemede etkilidir.

Formoterol, KOAH ile ilişkili durumların tedavisinde incelenmiştir ve semptomları ve solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Formoterol hastalığı geri dönüşümlü bileşeni üzerinde hareket eder.

Aerolizer inhaler ile günde iki defa 12 mikrogram ve günde iki defa 24 mikrogram dozlarda inhale edilen formoterolün, stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda hızlı etki ile bronkodilatasyon sağladığı, etkisinin en az 12 saat sürdüğü ve “Saint George Solunum Yolları Anketi” sonucuna göre yaşam kalitesi açısından kişisel faydayı beraberinde getirdiği gösterilmiştir.

Ciddi astım alevlenmeleri

Formoterol ile uygulanan en az 4 haftalık tedavi süresi olan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, formoterol alan özellikle 5-12 yaş arası hastalarda, plasebo alanlara göre ciddi astım alevlenmesi insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

5-12 yaş arası astımlı çocuklarda deneyim

Günde iki kez verilen formoterol 12 mikrogram dozun günde iki kez verilen formoterol 24 mikrogram doza ve plaseboya göre güvenliliği; günlük bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedaviye ihtiyaç duyan astım hastası 518 çocuğun (5-12 yaş arasındaki) katıldığı 52 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör büyük bir çalışmada araştırılmıştır. Günde iki kez formoterol 24 mikrogram (11/171, %6,4) ya da günde iki kez formoterol 12 mikrogram alan (8/171, %4,7) çocuklarda görülen ağır astım ataklarının plasebo alan çocuklardakine (0/176, %0) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

FOTEROL'ün terapötik doz aralığı günde iki kez 12-24 mikrogramdır. Formoterolün plazma farmakokinetiği verileri sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve KOAH hastalarında terapötik dozların inhale edilmesi ile derlenmiştir. İdrarda saptanan ve sistemik maruziyetin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan değişime uğramamış formoterol düzeyleriyle, plazmadaki ilaç farmakokinetiği verileri arasında korelasyon vardır. İdrar ve plazma için hesaplanan eliminasyon yarı ömürleri birbirine yakındır.

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde formoterol fumaratın 120 mikrogramlık tek bir doz inhalasyonunu takiben, formoterol hızla plazmaya geçerek inhalasyonu izleyen 5 dakika içerisinde, maksimum konsantrasyon olan 266 pmol/L'ye ulaşmıştır. 12 hafta boyunca günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen KOAH hastalarında inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6 saat sonraki ortalama plazma formoterol konsantrasyonları; sırasıyla 11,5-25,7 ve 23,3-50,3 pmol/L arasında değişmiştir.

Formoterolün ve/veya (R,R) ve (S,S) enantiomerlerinin kümülatif üriner itrahını araştıran çalışmalar, dolaşımdaki formoterol miktarının inhale edilen doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (12-96 mikrogram).

12 hafta süreyle günde 2 defa 12 mikrogram veya 24 mikrogram inhalasyonundan sonra idrarla atılan, değişikliğe uğramamış formoterol düzeyleri, astım hastalarında %63 ve %73 (ilk dozla son doz karşılaştırıldığında), KOAH hastalarında %19 ve %38 arasında, çocuklarda %18 ve %84 arasında değişen oranlarda yükselmiştir. Bu veriler, tekrarlanan dozlarda kullanılan formoterolün plazmada sınırlı olarak biriktiği izlenimini vermektedir.

İnhale edilen diğer ilaçlar için bildirildiği üzere inhaler aracılığıyla kullanılan formoterol dozunun çok büyük bölümü yutulmakta ve daha sonra gastrointestinal kanaldan emilmektedir. Bu oral formülasyonun farmakokinetik özelliklerinin inhalasyon tozu içinde büyük ölçüde geçerli olduğu anlamına gelir. ³H ile işaretlenmiş 80 mikrogram formoterolün, iki gönüllüye oral olarak verilmesinin ardından dozun en az %65'i emilmiştir.

Dağılım:

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür. Bunun önemli bir kısmı (%34) insan serum albüminine bağlanır. Terapötik dozlar ile erişilen konsantrasyon aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Biyotransformasyon:

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjügasyonu ve ardından yine sülfat konjügasyonun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunda (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunda (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzimin katalizör rolünü oynuyor olması; formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir. Formoterol kinetiği tekli ve tekrarlı uygulamadan sonra benzerdir, bu da oto-indüksiyon veya metabolizmanın inhibisyonu olmadığını gösterir.

Eliminasyon:

12 hafta boyunca günde 2 defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumaratla tedavi edilen astım ve KOAH hastalarında, verilen dozun sırasıyla yaklaşık %10'u ve %7'si değişikliğe uğramamış olarak idrarda saptanmıştır. Astımlı çocuklarda, 12 ve 24 mikrogram dozun yaklaşık %6'sı idrarda değişikliğe uğramamış formoterol olarak geri kazanılmıştır. İdrardaki, değişikliğe uğramamış formoterolün; 12-120 mikrogram arasında değişen tek dozların verildiği sağlıklı gönüllülerdeki ve tek ve tekrarlanan dozlar kullanan astım hastalarındaki %40'ının (R-R), %60'ının (S,S)-enantiomeri olduğu görülmüştür.

İlaç ve metabolitleri vücuttan tamamen atılırlar; bir oral dozun yaklaşık %59-62'si idrarla ve %32-34'ü feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klirensi 150 mL/dakikadır.

Sağlıklı gönüllülerde 120 mikrogram tek doz formoterol fumarat inhalasyonundan sonra, idrarla atılma oranlarından hesaplanan, plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü, formoterolde 10 saat; (R,R) ve (S,S)-enantiomerlerinde ise sırasıyla 13,9 ve 12,3 saat ölçülmüştür. Dozun yaklaşık % 6,4-8'i değişmemiş formoterol olarak idrarda geri kazanılmıştır,%40'ının (R-R), %60'ının (S,S)- enantiomeri olduğu görülmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum hakkında mevcut veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

Formoterolün karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

5-12 yaş grubundaki astımlı çocuklara 12 hafta boyunca inhalasyon yoluyla günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat verilerek yapılan bir çalışmada; değişime uğramaksızın idrarla atılan formoterol miktarı, ilk dozdan sonrakine kıyasla %18 ile %84 arasında değişen oranda artmıştır. Çocuklardaki birikim, erişkin hastalardakinden fazla olmamış ve %63 ile %73 arasında değişen bir oranda artmıştır (bkz. Emilim). İncelenen çocuklarda verilen formoterol dozunun yaklaşık %6'sı, değişmemiş formoterol olarak idrarda bulunmuştur.

Geriatrik popülasyon:

Formoterolün yaşlı hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Cinsiyet:

Formoterol farmakokinetiği, hastaların kilosuna göre düzeltildikten sonra, erkeklerle kadınlar arasında, istatistik anlama sahip fark göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite:

Deneysel bitiş noktaları geniş bir alanı kapsayan mutajenik etki testleri yapılmış; hiç bir *in vitro* veya *in vivo* testte genotoksik etki bulunmamıştır.

Karsinojenisite:

Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki yıllık çalışmalarda, herhangi bir karsinojenik potansiyel görülmemiştir. Çok yüksek dozlarla muamele edilmiş erkek farelerde selim adrenal subkapsüler hücre tümörleri görülme sıklığı hafifçe yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulgu, yüksek dozlarda dişi genital organındaki selim düz kas tümörlerinin ve her iki cinsiyette görülen karaciğer tümörlerinin görülme sıklığında artış şeklinde patolojik değişikliklerin olduğu ikinci bir fare çalışmasında görülmemiştir.

Çeşitli doz aralıklarında sıçanlarda yapılan iki çalışmada, mezovariyal leyomiyomlarda artış görülmüştür. Bu selim neoplazmalar sıçanların beta₂-adrenerjik ilaçların yüksek dozları ile uzun süreli tedavisinde genellikle görülürler. Over kistleri ve selim granuloza/tekal hücreli tümörlerde de artış görülmüştür; beta-agonistlerin sıçanlarda overlere, çok muhtemelen kemiricilere has olan, etkileri olduğu bilinmektedir. Daha yüksek dozların kullanıldığı birinci çalışmada bildirilen diğer birkaç tip tümör, kontrol grubundakilere benzer sıklıkta görülmüş ve daha düşük doz kullanılan çalışmalarda görülmemiştir.

Tümör sıklıklarının hiçbiri ikinci çalışmada kullanılan en düşük doz (insanlarda formoterolün tavsiye edilen maksimum dozundan beklenenden 10 kat daha yüksek sistemik düzeye yol açan bir doz) da istatistiksel olarak anlamlı bir dereceye yükselmemiştir. Bu bulgulara ve mutajenik potansiyelinin olmamasına dayanarak, formoterolün terapötik dozlarda kullanımının karsinojenik bir riski olmadığı hükmüne varılmıştır.

Üreme toksisitesi:

Hayvan deneylerinde formoterolün herhangi bir teratojenik etkisi görülmemiştir. Formoterol, cinsel açıdan olgun erkek ve dişi sıçanlarda fertilité ve genel üreme performansı üzerindeki etkileri açısından değerlendirilmiştir. Sıçanlara oral yoldan 3 mg/kg/gün'e kadar uygulanan dozlarda fertilité bozulması veya erken embriyonik gelişim üzerinde etki gözlenmemiştir (insanlarda mg/m² bazında maksimum önerilen günlük inhalasyon tozu dozunun yaklaşık 1200 katı). Oral uygulamayı takiben, formoterol emziren sıçanların sütüne geçmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklıdır)

Kapsül içeriği:

Hidroksipropilmetilselüloz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 6 adet Alu/OPA-Alu-PVC blister (60 kapsül), 1 adet cihaz (Monodoz kuru toz inhalasyon cihazı) ve kullanma talimatı ile birlikte bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.

Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

247/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ