

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATİMOS 12 mcg basınçlı inhalasyon çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Formoterol fumarat.....12 mcg/ ölçülü doz

Yardımcı madde:

Susuz etanol.....8.854 mcg/ ölçülü doz

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORMU

Basınçlı inhalasyon çözeltisi

Berrak solüsyon

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 alınmayan 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.
- İnhaler alerjenler, soğuk hava ya da egzersizle indüklenen bronkospazm profilaksisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:

Yetişkinler

ATİMOS'un etkin maddesi formoterolün de dahil olduğu uzun etkili β_2 agonist sınıfı ilaçlar, astımlı hastalarda yalnızca düzenli ve yeterli dozda inhale kortikosteroid alan hastalarda bu tedaviye ek olarak kullanılır. ATİMOS dozu, hastanın kişisel ihtiyacına göre ayarlanmalı ve terapötik amaca ulaşılmasını sağlayan en düşük dozda uygulanmalıdır. Doz, önerilen maksimum dozu aşacak şekilde arttırılmamalıdır.

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

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhalasyon (12 mikrogram formoterole eşdeğer) kullanılması önerilir. Daha ciddi vakalarda günde 2 kez 2 inhalasyon verilir. Önerilen en yüksek idame dozu günde 48 mikrogramdır.

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

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

ATİMOS sadece inhale kortikosteroide ilave olarak reçete edilmeli ve kullanılmamalıdır. Düzenli idametedavisi için, günde iki defa 1 puf (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 kombinasyon preparatlarla tedavi uygulaması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Önerilen en yüksek doz günde 24 mikrogramdır.

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

ATİMOS'un 5 yaş altındaki çocuklarda kullanımını önerilmez.

Egzersiziz neden olduğu bronkospazma karşı veya bilinen kaçınılmaz bir alerjen ile temastan önce profilaksi:

Yetişkinler:

Egzersizizden veya alerjenle temastan en az 15 dakika önce 1 puf (12 mikrogram) inhale edilmelidir. Ciddi bronkospazm öyküsü olan hastalarda profilaktik olarak 2 puf (24 mikrogram) gerekli olabilir.

Persistan astımı olan hastalarda, egzersizin neden olduğu bronkospazma karşı ya da bilinen kaçınılmaz bir alerjen ile temastan önce ATİMOS'un kullanılması klinik açıdan endike olabilir. Ancak astım tedavisi bir inhale kortikosteroid de içermelidir.

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

Egzersizizden veya alerjenle temastan en az 15 dakika önce 1 puf (12 mikrogram) inhale edilmelidir. ATİMOS; sadece bir inhale kortikosteroide ek olarak kullanılmalıdır.

Persistan astımı olan hastalarda, egzersizin neden olduğu bronkospazma karşı ya da bilinen kaçınılmaz bir alerjen ile temastan önce ATİMOS'un kullanılması klinik açıdan endike olabilir. Ancak astım tedavisi bir inhale kortikosteroid de içermelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA):

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

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

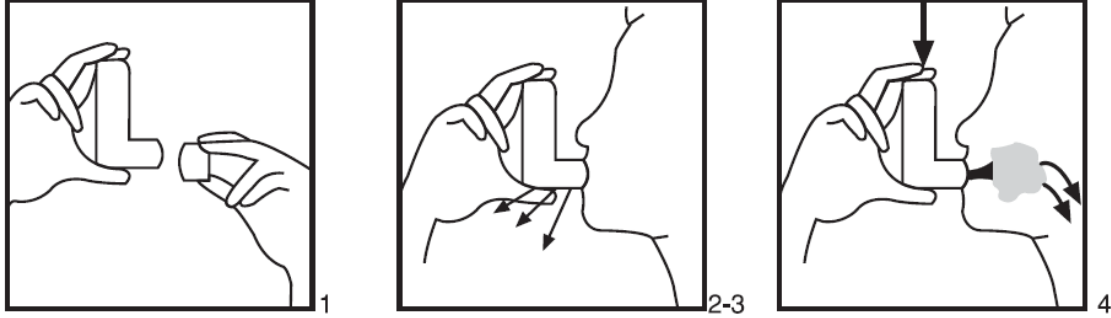
Uygun değildir.

Uygulama şekli:

ATİMOS, yetişkinlerde ve 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda sadece oral inhalasyon içindir. ATİMOS basınçlı inhalasyon çözeltisi, yalnızca kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir. İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi için uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli

- kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağı hastalara öğretilmeli ve gösterilmelidir.

Kullanım sırasında aşağıdaki talimatlar dikkatle takip edilmelidir:



İnhalasyon cihazını ağızlık kısmı aşağıya bakacak şekilde başparmağınız ve işaret parmağınız arasında tutunuz; ağızlık kapağını çıkarınız (Şekil 1).

Derin bir nefes veriniz, daha sonra ağızlık kısmı ağızınıza yerleştirerek dudaklarınızla etrafını kapatınız (Şekil 2-3).

Ağızınızdan nefes alırken işaret parmağınızla yalnızca bir kez basınız (Şekil 4).

Solunum tamamlandığında mümkün olduğunca uzun bir süre nefesinizi tutunuz.

İşlem tamamlandığında ağızlık kapağını kapatınız. Ağızlık daima temiz tutulmalıdır.

Cihazın temizlenmesi: Cihazın temizliğini sağlamak için basınçlı kabı çıkarttıktan sonra ılık su ile yıkayınız.

Çocuklar bu ürünü yalnızca bir yetişkinin gözetimi altında kullanmalıdır. İnhalasyon sırasında çocuğun burun deliklerinin kapatılması tavsiye edilir.

İnhalasyon cihazı testi: İnhalasyon cihazını ilk kullanımından önce (veya üç veya daha fazla gün kullanılmadığında) test etmek üzere, ağızlık kapağını iki kenarından dikkatlice bastırarak çıkarınız ve çalışıp çalışmadığını anlamak üzere havaya bir kere sıkınız.

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

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

Pediyatrik popülasyon:

ATİMOS, 5 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

ATİMOS, 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 duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

ATİMOS'un 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 gözlenmiştir (sırasıyla 13/13176 ve 3/13179). 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.

ATİMOS başka bir uzun etkili beta₂ –agonist ile birlikte kullanılmamalıdır.

ATİMOS, astımda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır. ATİMOS, hafif astım hastalığının 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.

Antienflamatuvar tedavi:

Astım hastalarını tedavi ederken uzun etkili beta₂ agonist (LABA) olan ATİMOS, tek başına inhale kortikosteroid ile yeterli düzeyde kontrol edilmeyen ya da hastalığının şiddetli bir LABA ve inhale kortikosteroidin her ikisi ile tedavinin başlatılmasını 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 pediyatrik 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.

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

Günlük ATİMOS dozu, önerilen maksimum dozu aşmamalıdır.

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

Astım atakları:

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 4.8). Bu çalışmalar, ciddi alevlenme oranları açısından tedavi grupları arasındaki farkların doğru olarak ölçülmesine imkan vermemektedir.

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

Astım alevlenmesi esnasında ATİMOS tedavisine başlanmamalı ya da doz arttırılmamalıdır. Hastalar alevlenme döneminde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

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

Eşlik eden şartlar:

ATİMOS kullanan hastalarda aşağıdaki durumların varlığında, özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere, özel dikkat ve denetleme gereklidir: İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmileri (özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok), şiddetli kardiyak dekompanseasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati, tirotoksikoz, QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama (QTc>0.44 saniye; bkz.Bölüm 4.5).

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

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

Hipokalemi:

ATİMOS 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, ATİMOS tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Formoterol gibi uzun etkili beta2-agonistler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

Yardımcı madde uyarısı: ATİMOS her dozda 100 mg'dan daha az etanol (alkol) içerir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Diğer semptomatik **maddelerin** birlikte verilmesi, ATİMOS 'un istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin formoterolden kaynaklanan taşikardiyi artırabilir.

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

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Beta-adrenerjik blokörler ATİMOS'un etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilirler. Bu yüzden ATİMOS, zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokörler (göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

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

Antikolinjejik 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 ATİMOS tedavisi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Eğer gebelik tespit edilirse, devam eden ATİMOS tedavisinin alternatif tedavilere karşı yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

ATİMOS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ATİMOS'un gebelik döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Daha güvenli bir alternatif olduğu takdirde gebelik dönemi (özellikle hamileliğin sonunda ve doğum esnasında) süresince kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer beta2-adrenerjik uyarıcılar gibi

formoterolde uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle, doğum sürecini baskılayabilir. Hayvan deneylerinde teratojenik etki görülmemiştir. Oral verildikten sonra formoterol emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir.

Hamilelikte sadece anneye sağlayacağı yarar fetusa olabilecek riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

ATİMOS'un emzirme döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Ancak, ATİMOS kullanan anneler emzirmemelidir. Formoterolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Etkin madde emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bölüm 5.3'e bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara araç ve makine kullanılmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Ciddi astım atakları:

Formoterol ile uygulanan en az 4 haftalık plasebo-kontrollü klinik çalışmalar, formoterol 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 24 mikrogram uygulamasında (9/271, %3.3) günde iki kez verilen formoterol 12 mikrogram uygulamasına (1/275,%0.4), plaseboya (2/277,%0.7) ya da **albuterole** (2/272,%0.7) göre daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir.

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 dozuyla açık bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmada, ciddi astım ataklarının görüldüğü hastaların yüzde oranının formoterolde 24 mikrogram günde iki kez (2/527, %0.4), formoterol 12 mikrogram günde iki kez (3/527, %0.6) ve plasebo (1/514,%0.2) ve açık etiketli tedavi grubu için: formoterol 12 mikrogram günde iki keze ilave olarak ayrıca en fazla iki ek doz (1/517, %0.2).

5 yaş üzerindeki astımlı çocuklardaki deneyimler:

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 ciddi astım ataklarının plasebo alan çocuklardakine (0/176, %0.0) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Diğer istenmeyen etkiler:

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiye derecesine göre listelenmektedir. 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 ($> 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($> 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$)-bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: aşırı duyarlılık (hipotansiyon, ürtiker, anjiyoneotik ödem, kaşıntı, egzantem dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat alma duyusu bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: palpasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Periferik ödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

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

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok seyrek: Bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

Pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen istenmeyen etkiler

Formoterol ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, güvenilir bir şekilde sıklığı belirlemek mümkün değildir, dolayısıyla bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir.

Metabolik ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Hipokalemi, hiperglisemi

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT uzaması, anjina pectorisi artriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: **Öksürük**

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü

Araştırmalar

Bilinmiyor: kan basıncında artış (hipertansiyon dahil)

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; eposta;tufam@titck.gov.tr;tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

ATİMOS'un aşırı dozuna bağlı olarak beta2-adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir: bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, sedasyon, palpitasyonlar, taşikardi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, hipertansiyon.

Tedavi:

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

Kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanılması düşünülebilir, fakat beta-adrenerjik blokör kullanımı bronkospazma neden olabileceğinden bu tedavi yalnızca doktor gözetimi altında ve çok dikkatli yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta2-adrenoreseptör agonisti.

ATC kodu: R03AC13

Formoterol güçlü seçici bir beta2-adrenerjik 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. Terapötik dozlarda, kardiyovasküler etkileri önemsizdir ve arasıra görülür.

Formoterol pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden **lökotrienlerin** ve histaminin salıverilmesini inhibe eder. Hayvanlarda yapılan deneylerde, ödemin ve iltihap hücrelerinin toplanmasının inhibisyonu gibi bazı antienflamatuvar özellikler gözlenmiştir.

Kobay trakeasında *in vitro* çalışmalar; rasemik formoterolün ve bunun (R,R)- ve (S,S)- enantiomerlerinin, ileri derecede selektif beta₂-adrenoseptör agonistleri olduklarını göstermiştir. (R,R)- enantiomerlerinden 800-1000 kat daha az potent olan (S,S)- enantiomeri, (R,R)- enantiomerlerinin trakea düz kası üzerindeki aktivitesini etkilemez. Enantiomerlerden herhangi birinin rasemik karışıma tercih edilmesini gerektirecek herhangi bir farmakolojik neden yoktur.

İnsanda, inhale edilen alerjenlerin, egzersizin, soğuk hava, histamin ve metakolinin neden olduğu bronkospazmı önlenmede formoterolün etkili olduğu gösterilmiştir.

Aerosol 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 Yolu Anketi” sonucuna göre yaşam kalitesi açısından kişisel faydayı beraberinde getirdiği gösterilmiştir.

5.2.Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

ATİMOS'un 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 inhalasyonunu 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.

Formoterol 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).

Uygulama formoterol hacminin %90'a kadar olan kısmının yutulması ve gastrointestinal sistemden emilmesi muhtemeldir. Bu oral formülasyonun farmakokinetik özelliklerinin büyük ölçüde inhalasyon yoluyla uygulanan içinde geçerli olduğu anlamına gelir.

300 mikrograma kadar olan oral formoterol fumarat dozları gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oral alımı takiben 0.5-1 saat sonra, değişmemiş maddenin doruk plazma derişimlerine ulaşılır. 80 mikrogramlık dozun, %65'i veya daha fazlası emilir.

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 değişen oranlarda yükselmiştir. Bu veriler, tekrarlanan dozlarda kullanılan formoterolün plazmada

sınırlı olarak biriktiği izlenimini vermektedir. Tekrarlayan dozlardan sonra enantiomerlerden birinin, diğerinden daha fazla biriktiğine tanık olunmamıştır.

İnhale edilen diğer ilaçlar için bildirildiği üzere inhaler aracılığıyla kullanılan formoterol dozunun çok büyük bölümü yutulmakta ve daha sonra gastrointestinal kanaldan emilmektedir. ³H 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 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-dimetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat **konjügasyonu** ve ardından yine sülfat ile **konjügasyonunun** gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunu (UGT1A1,1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve Q-demetilasyonunu (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzim katalizör rolünü oynuyor olması formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyondaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir

Eliminasyon:

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

İlaç ve metabolitleri vücuttan tamamen atılırlar; bir oral dozun yaklaşık 2/3'si idrarla ve 1/3'i feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klerensi 150ml/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)-**enantiomerlerinin** ise sırasıyla 13.9 ve 12.3 saat ölçülmüştür.

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 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 farklı 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, istatistiksel anlama sahip fark göstermemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite:

DeneySEL bitiş noktaları geniş bir alanı kapsayan mutajenik etki testleri yapılmış: hiçbir *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksik etki bulunmamıştır.

Karsinojenisite:

Sıçanlarda, ve farelerde yapılan iki yıllık çalışmalarda, herhangi bir karsinojenik potansiyel görülmemiştir. Çok yüksek dozda muamele edilmiş erkek farelerde selim adrenal subkapsüler hücre tümörleri görülme sıklığı hafifçe yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulgu, yüksek dozlarda dışı 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 derecede yükselmemiştir.

Bu bulgulara ve mutajenik potansiyelinin olmamasına dayanarak, formoterolün terapötik dozlarda kullanımının karsinojenik bir riski olmadığı hükmüne varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Susuz etanol

1 N hidroklorik asit

HFA 134a (norfluran)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

Maksimum raf ömrü 18 ay olup;

15 ay boyunca 2°C ile 8°C de (buzdolabında) ve 3 ay 30°C'yi geçmeyen sıcaklıkta saklanmalıdır.

Bu süreler gerekli saklama koşullarında ve açılmadan saklanan tıbbi ürün için geçerlidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Eczane ve Depolar için Talimatlar

İmalat tarihinden itibaren 15 ayı geçen ürünleri dağıtıma vermeyiniz.

2°C ile 8°C 'de buzdolabında saklanmalıdır.

Hastaya ilacı verirken kutu üzerindeki yazılı son kullanma tarihini mutlaka belirtiniz ve ilacın kullanılmadan önce oda sıcaklığında olması (soğuk olmaması) gerektiği hususuna hastanın dikkatini çekiniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Dış ambalaj: baskılı ince karton içerisinde kutu

İç ambalaj: 100 inhalasyon için yeterli standart ölçülü doz bulunan basınçlı kap

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 Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Chiesi İlaç Ticaret A.Ş

Büyükdere Cad. No:122 Özsezen İş Merkezi, C Blok Kat:3 Esentepe-Şişli/İstanbul

Tel: 0212 370 9100

Fax: 0212 370 9127

8. RUHSAT NUMARASI

126/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.01.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 28.01.2014

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

29.01.2016