

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOSTHMA 20 mcg/2 ml Nebülizasyon İçin Tek Dozluk İnhalasyon Çözeltisi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon, 20 mcg formoterol fumarat'a eşdeğer 21 mcg formoterol fumarat dihidrat içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için çözelti.

Gözle görünür partikül içermeyen berrak çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

FOSTHMA, kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) kronik bronşit ve anfizem de dahil olmak üzere bronkospazmın uzun süreli idame tedavisi olarak endikedir.

Akut olarak kötüleşen KOA hastalarında kullanılmamalıdır. Astım hastalarında kullanılmaz.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

FOSTHMA'nın önerilen dozu, günde iki defa (sabah ve akşam) nebülizasyon yoluyla uygulanan 20 mcg'lık tek bir doz flakondur. Önerilen en yüksek doz günde 40 mcg'dır.

Önerilen dozda idame tedavisine yanıt alınmadığı durumda tıbbi tavsiye alınmalıdır, bu durum KOA'nın destabilizasyonunun işareti olabilir ve tedavinin tekrar değerlendirilmesini ve yeni tedavi seçenekleri belirlenmesini gerektirebilir.

FOSTHMA'nın aynı nebülizasyon cihazı içerisinde diğer ilaçlarla karışımının geçimsizlik, etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

##### Uygulama şekli:

FOSTHMA sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

FOSTHMA daima alüminyum folyo ambalajında muhafaza edilmeli ve sadece kullanılacağı zaman ambalajdan çıkarılmalıdır. Kullanılmış flakondan artanlar imha edilmelidir.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

FOSTHMA'nın 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı endike değildir. Pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Formoterol kullanan 586 denekte yapılan bir çalışmada, 284 denek 65 yaş ve üzeriyken 89'u 75 yaş ve üstüdür. 12 hafta süren güvenilirlik ve etkililik çalışmalarında formoterol alan 123 denegin 48'i (%39'u) 65 yaş ve üstüdür. Genç ve yaşlı denekler arasında güvenilirlik ve etkililik açısından farklılık görülmemiştir. Diğer raporlanan klinik çalışmalarda, genç ve yaşlı hastalar arasında ilaca verilen cevapta farklılık saptanmamıştır. Fakat yaşlı bireylerin ilaca karşı daha çok hassasiyeti olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

FOSTHMA da dahil olmak üzere tüm uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistlerinin kullanımı uzun dönemli astım kontrol ilacı kullanmayan astım hastalarında;

- Düşük ila orta bir dozda verilen inhale kortikosteroid gibi diğer bir astım kontrol ilacıyla iyi derecede kontrol edilen hastalarda,
- Sadece kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonisti ilaçlara (nadiren) gereksinim duyan hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

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

FOSTHMA, astım hastalığının başlangıç tedavisi için 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.

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

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

#### Astımla ilişkili ölümler

Astım hastalarında yapılan geniş plasebo kontrollü bir çalışmanın verileri, uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin, astımla ilişkili ölüm riskini artırabileceğini göstermiştir. KOAH hastalarında ölüm oranının uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerle artıp artmadığını belirleyecek veriler yoktur.

Her birisi olağan astım tedavisine eklenen salmeterol ile plasebonun güvenliliğini karşılaştıran 28 günlük, plasebo kontrollü bir çalışma, salmeterol alan hastalarda astımla ilişkili ölümlerde bir artış olduğunu göstermiştir (salmeterol ile tedavi edilenlerde 13/13,176 ve plasebo ile tedavi edilenlerde 3/13,179; RO 4,37, %95 GA 1,25-15,34). Astımla ilişkili ölüm riskinde artış, formoterol fumarat gibi uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin sınıf etkisi olarak kabul edilir. Formoterol fumarat ile tedavi edilen hastalarda, astımla ilişkili ölüm oranının artıp artmadığını belirlemek üzere uygun çalışma yürütülmemiştir. Astımlı hastalarda formoterol fumaratın güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Formoterol fumarat da dahil olmak üzere bütün uzun etkili beta agonistler (LABA), uzun süreli bir astım kontrol ilacı kullanımı olmaksızın astımlı hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

Kuru toz inhaler olarak uygulanan formoterol fumarat ile yapılan klinik çalışmalar, formoterol almış hastalarda, plasebo alanlarla karşılaştırıldığında ciddi astım alevlenme insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların hacmi, tedavi grupları arasında ciddi astım alevlenmesi oranlarının farklılıklarını tam olarak belirlemek için yeterli değildir.

#### Hastalığın kötüleşmesi ve akut ataklar

Akut olarak kötüleşen KOAH hastalarında formoterol fumarat tedavisi başlanmamalıdır. Aksi halde, yaşamı tehdit eden bir durum ortaya çıkabilir. Formoterol fumarat, akut olarak kötüleşen KOAH hastalarında incelenmemiştir. Bu durumda formoterol fumarat kullanımı uygun değildir.

Formoterol fumarat, akut semptomların rahatlatılması için kullanılmamalıdır (ör. bronkospazmın akut ataklarının tedavisinde kurtarma tedavisi olarak). Formoterol fumarat, akut semptomların rahatlatılması açısından incelenmemiştir ve bu amaçla ekstra dozlar uygulanmamalıdır. Akut semptomlar, kısa etkili inhale beta<sub>2</sub>-agonist ile tedavi edilmelidir.

Formoterol fumarat tedavisine başlarken, düzenli olarak kısa etkili inhale beta<sub>2</sub>-agonist (günde dört kere) almakta olan hastalara bu ilaçları düzenli olarak kullanmayı bırakmaları ve bunları sadece akut respiratuar semptomların rahatlatılması için kullanmaları söylenmelidir. Formoterol fumaratı reçete ederken, sağlık uzmanı, kısa etkili inhale beta<sub>2</sub>-agonist de reçete etmelidir ve nasıl kullanılması gerektiğini tarif etmelidir. İn hale beta<sub>2</sub>-agonist kullanımının artırılması, kötüleşen hastalığın işaretidir ve hemen tıbbi müdahale gerektirir. KOAH akut olarak saatler içinde veya kronik olarak birkaç gün veya daha uzun bir süre içinde kötüleşebilir. Formoterol fumarat, bronkokonstriksiyon semptomlarını artık kontrol

edemiyorsa veya hastanın kısa etkili inhale beta<sub>2</sub>-agonisti daha az etkili hale gelmişse veya hasta olağandan daha fazla kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonist inhalasyonuna gereksinim duyuyorsa, bunlar hastalığın kötüleşmesinin işaretleri olabilir. Bu bağlamda, hasta ve KOAH tedavisi tekrar hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu durumda, formoterol fumaratın önerilen günlük dozun (günde iki kere 20 mcg) üzerine çıkarılması uygun değildir.

**Aşırı kullanım ve diğer uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistlerle birlikte kullanım**

Diğer inhale beta<sub>2</sub>-adrenerjik ilaçlarda olduğu gibi, formoterol fumarat önerilenden daha sık ve daha yüksek dozlarda ve uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır, çünkü doz aşımı ile sonuçlanabilir. İn hale sempatomimetik ilaçların aşırı kullanımı ile ilişkili olarak klinik açıdan önemli kardiyovasküler etkiler ve fataliteler bildirilmiştir.

**Paradoksal bronkospazm**

Diğer inhale beta<sub>2</sub>-adrenerjik ilaçlarda olduğu gibi, formoterol fumarat yaşamı tehdit edebilecek paradoksal bronkospazm oluşturabilir. Paradoksal bronkospazm ortaya çıkarsa, formoterol fumarat hemen kesilmelidir ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

**Kardiyovasküler etkiler**

Diğer inhale beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerde olduğu gibi, formoterol fumarat, bazı hastalarda, nabız hızı, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ve/veya semptomlarda artışlarla ölçülen klinik olarak önemli kardiyovasküler etki oluşturabilir. Bu tür etkiler ortaya çıkarsa, formoterol fumaratın kesilmesi gerekebilir. Ayrıca, beta-agonistlerin, T dalgasında düzleşme, QTc aralığında uzama ve ST segment depresyonu gibi EKG değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle, diğer sempatomimetik aminlerde olduğu gibi formoterol fumarat, kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda (özellikle koroner yetersizlik, kardiyak aritmiler ve hipertansiyon) dikkatli kullanılmalıdır.

**Birlikte bulunan hastalıklar**

Diğer sempatomimetik aminlerde olduğu gibi formoterol fumarat, konvülsif bozuklukları veya tiroksikoza olan hastalarda ve sempatomimetik aminlere karşı olağandışı yanıt veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İntravenöz uygulandığında, beta<sub>2</sub>-agonist albuterolün dozlarının, daha önceden var olan diyabet ve ketoasidozu alevlendirdiği bildirilmiştir.

FOSTHMA ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki durumların varlığında dikkatli olunmalıdır: üçüncü derece atriyoventriküler blok, inatçı diabetes mellitus, tiroksikoz, feokromasitoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma ya da iskemik kalp hastalığı, taşiaritmi veya ciddi kalp yetmezliği ve özellikle ateroskleroz dahil okluziv vasküler hastalıklar gibi diğer ciddi kardiyovasküler hastalıklar.

Formoterol QTc aralığının progresyonunu indükleyebilir. QTc aralığının uzaması hastalığına sahip hastaları tedavi ederken dikkat edilmelidir, Örneğin konjenital veya ilaç kaynaklı (QTc > 0,44 saniye) ve QTc aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda (bkz. Bölüm 4.5).

B<sub>2</sub>-agonistlerin hiperglisemik etkileri nedeniyle diyabetli hastalarda ek olarak başlangıçta kan glikozu takibi önerilir.

#### Hipokalemi ve hiperglisemi

Beta-agonist ilaçlar, bazı hastalarda muhtemelen hücre içi şant vasıtası ile önemli (advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli olan) hipokalemi oluşturabilir. Serum potasyum düzeyinde düşüş genellikle geçicidir ve suplementasyon gerektirmez. Beta-agonist ilaçlar, bazı hastalarda geçici hiperglisemi oluşturabilirler.

Potansiyel olarak ciddi hipokalemi,  $\beta_2$  agonist terapiden kaynaklanabilir. Akut şiddetli astımda hipoksi ile ilgili risk artabileceği için özellikle dikkat edilmesi önerilir. Hipokalemik etki, ksantin türevleri, steroidler ve diüretiklerin beta-agonistlerle eş zamanlı kullanması ile artabilir. Bu nedenle serum potasyum düzeyleri takip edilmelidir.

Bu nedenle özellikle düşük potasyum düzeyleri düşük olan hastalarda potasyum düzeyleri düzenli olarak takip edilmelidir. Hastaların daha önceki kısa etkili  $\beta_2$ -sempatomimetik tedavilerinde potasyum seviyeleri düşmemiş olsa da serum düzeyleri takip edilmelidir. Gerekli durumlarda potasyum suplementasyonu yapılmalıdır.

Düşük serum potasyum seviyelerinin oluşması, dijital içeren tıbbi ürünlerin etkisini artırır. Formoterol fumaratın önerilen dozlarda uzun süreli uygulanması ile birlikte klinik çalışmalarda, serum potasyum ve kan glukoz düzeylerinde klinik olarak önemli değişiklikler nadir olarak gözlenmiştir.

#### Erken aşırı duyarlılık reaksiyonları

Formoterol fumarat uygulandıktan sonra erken aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir (anafilaktik reaksiyonlar, ürtiker, anjioödem, döküntü ve bronkospazm vakaları ile gösterilmiştir).

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Adrenerjik ilaçlar

Herhangi bir yoldan ek adrenerjik ilaçlar uygulanacaksa, bunlar dikkatli kullanılmalıdır, çünkü formoterolün sempatik etkileri güçlenebilir.

#### Anestezi ilaçları

Eğer hastaya halojenli anestezi yapılacaksa, FOSTHMA anestezi verilmeden en az 12 saat önce alınması sağlanmalıdır.

#### Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretiklerle eş zamanlı tedavi, adrenerjik agonistlerin hipokalemik etkisini güçlendirebilir.

### Potasyum tutucu olmayan diüretikler

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (loop veya tiazid diüretikleri) uygulanmasından kaynaklanabilen EKG değişiklikleri ve/veya hipokalemi, beta agonistlerle akut olarak kötüleşebilir (özellikle beta agonistin önerilen dozu aşıldığında). Bu etkilerin klinik önemi bilinmemekle birlikte, beta-agonistlerin potasyum tutucu olmayan diüretiklerle birlikte uygulanmasında dikkatli olunması tavsiye edilir.

### MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, QTc aralığını uzatan ilaçlar

Diğer beta<sub>2</sub>-agonistler gibi formoterol, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, fenotiyazin türevleri veya QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla (terfenadin, astemizol ve mizolastin gibi antihistaminikler; kinidin, disopiramid ve prokainamid gibi antiaritmikler; eritromisin ve trisiklik antidepresanlar) tedavi edilen hastalarda çok dikkatli uygulanmalıdır, çünkü adrenerjik agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi, bu ajanlarla güçlenebilir. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçların ventriküler aritmiler açısından riski yüksektir.

### Beta-blokerler

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri (beta-blokerler) ve formoterol, eş zamanlı uygulandıklarında birbirlerinin etkisini inhibe edebilir. Beta-blokerler, beta-agonistlerin sadece terapötik etkilerini bloke etmez, aynı zamanda KOAH hastalarında ciddi bronkospazm oluştururlar. Bu nedenle, KOAH hastaları normalde beta-blokerlerle tedavi edilmemelidir. Ancak, belli koşullarda (ör. miyokard enfarktüsü sonrasında profilaksi olarak), KOAH hastalarında beta-blokerlerin kullanımına karşı kabul edilebilir başka bir alternatif olmayabilir. Bu durumda, kardiyoselektif beta-blokerler düşünülmelidir, ancak bunlar da dikkatli uygulanmalıdır.

Formoterol ve teofilin eşzamanlı kullanımı karşılıklı etkilerin güçlenmesine neden olabilir ve ayrıca artmış kalp ritmi gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Sempatomimetik etkileri kendileri potansiyelize eden L-dopa, L-tiroksin, oksitosin veya alkol gibi maddeler, formoterol ile birlikte kullanıldığında kardiyovasküler sistemi etkileyebilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilen hastalara formoterol fumarat reçete edilmeden dikkatli olunmalıdır, çünkü formoterol fumarat β<sub>2</sub>-adrenerjik uyarıcıların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini kuvvetlendirilebilir.

Ksantin türevleri, steroidler ya da tiyazid ve loop diüretikleri gibi diüretikler ile eş zamanlı tedavisi, β<sub>2</sub>-agonistlerin seyrek advers etkisi olan hipokalemiyi arttırabilir. Hipokalemi, dijital glikositleri ile tedavi edilen hastalarda aritmilere karşı eğilimleri arttırabilir.

Formoterol ile birlikte halojenli hidrokarbonlu anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Formoterolün bronkodilatasyon etkileri, antikolinergik ilaçlarla arttırılabilir.

$\beta$ -adrenerjik blokerler formoterolün etkisini zayıflatabilir veya inhibe edebilir. Bu nedenle, formoterol fumarat kullanımları için zorlayıcı nedenler olmadıkça,  $\beta$ -adrenerjik blokerlerle (göz damlası dahil) birlikte verilmemelidir.

### **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)**

FOSTHMA kullanımı sırasında gebelik tespit edilirse, hastanın doktora başvurması tavsiye edilir.

### **Gebelik dönemi**

FOSTHMA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik döneminde yeterli ve iyi kontrol edilmiş klinik çalışma bulunmadığı için, hamilelikte sadece anneye sağlayacağı yarar, fetusa olabilecek riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Formoterol fumarat inhalasyonunun doğum sancısı sırası ve doğumda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrol edilmiş klinik çalışma bulunmamaktadır. Beta agonistleri, uterus kontraksiyonlarını inhibe etme potansiyeline sahip olduğundan FOSTHMA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Oral verildikten sonra formoterol emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Formoterolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ancak birçok ilaç anne sütüne geçtiği için emziren anneler FOSTHMA kullanırken dikkatli olmalıdır. Emziren annelerin formoterol kullanımıyla ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Emziren kadınlara formoterol verilmesi yalnızca, yararı hasta ve bebeğe olan riskten daha fazla ise kullanılmalıdır.

Emzirme döneminde anne FOSTHMA kullanacaksa doktoruna başvurması tavsiye edilir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Bölüm 5.3'e bakınız.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FOSTHMA'nın araç ve makine kullanımına etkisi bulunmamaktadır.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

$\beta_2$ -agonist tedavisinin en sık raporlanan advers etkileri (tremor ve palpasyon gibi), hafif olmuştur ve tedavinin ilk birkaç gününden sonra sona ermektedir. Formoterol'le ilişkilendirilen advers reaksiyonlar, aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklıklarına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Çok seyrek:	Trombopeni
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Seyrek:	Anjiyoödem, bronkospazm, egzantem, ürtiker, pruritus gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Hipokalemi, hiperglisemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Ajitasyon, huzursuzluk, uyku bozuklukları
Çok seyrek:	Anormal davranışlar, halüsinasyon
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın:	Tremor, baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Sersemlik, tat alma bozuklukları
Çok seyrek:	Merkezi sinir sistemi stimülasyonu
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	
Yaygın:	Palpasyon
Yaygın olmayan:	Taşikardi
Seyrek:	Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol gibi kardiyak aritmiler, anjina pectoris
Çok seyrek:	QTc aralığının uzaması
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Seyrek:	Kan basıncında değişiklik
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	
Yaygın:	Öksürük
Yaygın olmayan:	Boğaz iritasyonu

Seyrek:	Paradoksikal bronkospazm (bkz. Bölüm 4.4)
Çok seyrek:	Dispne, astım alevlenmesi
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Bulantı
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Hiperhidroz
<b>Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Kas krampları, miyalji
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	
Seyrek:	Nefrit
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok seyrek:	Periferel ödem

Yan etkilerden mide bulantısı, tat alma bozukluğu, boğaz tahrişi, hiperhidroz, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve kas krampları, devam eden tedavinin bir ila iki haftası içinde kendiliğinden düzelebilir.

Merkezi sinir sistemi uyarıcı etkileri, hipereksitabilite olarak ortaya çıkan  $\beta_2$ -sempatomimetigin inhalasyonunu takiben sporadik olarak bildirilmiştir. Bu etkiler esas olarak 12 yaşına kadar olan çocuklarda gözlenmiştir.

$\beta_2$ -agonistleri ile tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan seviyelerinde artışa neden olabilir.

FOSTHMA'ya karşı advers reaksiyonların, diğer beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonistlerine karşı gelişen advers reaksiyonlara benzer olması beklenir (anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, sinirlilik, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu, kas krampları, çarpıntılar, bulantı, baş dönmesi, yorgunluk, halsizlik, insomni, hipokalemi, hiperglisemi ve metabolik asidoz gibi).

#### Klinik Çalışma Deneyimi

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullarda yürütüldükleri için, bir ilaçla ilgili klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen oranlarla direkt olarak karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

#### *KOAH olan erişkinler*

Aşağıda tarif edilen veriler, 586 hastada oral inhalasyon yolu ile günde iki kere 20 mcg formoterol kullanımını yansıtmaktadır (ilaç 232 hasta tarafından 6 ay süre ile ve 155 hasta tarafından en az 1 yıl süre ile kullanılmıştır). Formoterol, 12 haftalık, plasebo ve aktif

kontrollü bir çalışmada (123 olgu formoterol ile tedavi edilmiştir) ve 52 haftalık aktif kontrollü çalışmada (463 olgu formoterol ile tedavi edilmiştir) incelenmiştir. Hastalar çoğunlukla beyaz ırktan (%88), yaş aralığı 40 ile 90 yaş arasında (ortalama 64 yaş) olan KOAH hastaları olup ortalama FEV1 değeri 1,33 L'dir. Önemli kardiyak veya diğer tıbbi hastalığı olan hastalar çalışmalara dahil edilmemiştir.

Tablo 1, 12 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada gözlenen advers reaksiyonları göstermektedir. Bu çalışmada, advers reaksiyon sıklığı, formoterol grubunda %2 veya daha yüksektir ve formoterol grubunun oranı plasebo grubunun oranını geçmiştir. Kardiyovasküler advers olay yaşayan hastaların sıklığı, formoterol grubu için %4,1 ve plasebo grubu için %4,4 olarak saptanmıştır. Formoterol için sık olarak ortaya çıkan spesifik kardiyovasküler advers olay saptanmamıştır (sıklığı %1 veya daha yüksek olan ve plasebo grubundan daha yüksek olan). KOAH alevlenmelerinin oranı, formoterol grubu için %4,1 ve plasebo grubu için %7,9 olarak saptanmıştır.

**TABLO 1 - 12 haftalık çok-dozlu kontrollü klinik çalışmada advers reaksiyon gözlenen hasta sayısı**

Advers reaksiyon	Formoterol 20 mcg		Plasebo	
	n	(%)	n	(%)
Toplam hasta	123	(100)	114	(100)
Diyare	6	(4,9)	4	(3,5)
Bulantı	6	(4,9)	3	(2,6)
Nazofarenjit	4	(3,3)	2	(1,8)
Ağız kuruluğu	4	(3,3)	2	(1,8)
Kusma	3	(2,4)	2	(1,8)
Baş dönmesi	3	(2,4)	1	(0,9)
İnsomnia	3	(2,4)	0	0

52 haftalık açık etiketli çalışmada, günde iki kere 20 mcg Formoterol ile tedavi edilen hastalarda, hastaların tıbbi durumu ve yaşına göre beklenen sayının üzerinde klinik olarak önemli advers olaylarda bir artış gözlenmemiştir.

#### Pazarlama sonrası deneyim

Formoterolün pazarlama onayı sonrasında kullanımı esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, belirsiz bir büyüklükte olan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildikleri için, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde hesaplamak veya ilaca maruziyet ile bir neden sonuç ilişkisi belirlemek her zaman olası değildir.

Anafilaktik reaksiyonlar, ürtiker, anjiyoödem (yüz, dudak, dil, göz, farenks veya ağızda ödem olarak ortaya çıkan), döküntü ve bronkospazm.

#### 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 0008; faks: 0312 218 3599)

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

FOSTHMA'nın aşırı dozuna bağlı olarak aşırı beta<sub>2</sub>-adrenerjik stimülasyonun tipik bulgu ve belirtilerinin görülmesi ve/veya bölüm 4.8'de yer alan istenmeyen etkilerin ortaya çıkması ya da şiddetlenmesidir. Bulgu ve belirtileri anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, taşikardi (200 atım/dk'ya kadar), aritmi, sinirlilik, baş ağrısı, tremor, nöbet, kas krampları, ağız kuruluğu, palpasyon, bulantı, baş dönmesi, yorgunluk, halsizlik, insomnia, hiperglisemi, hipokalemi ve metabolik asidozdur.

Bütün inhale semptomimetik ilaçlarda olduğu gibi, formoterolün aşırı doz kullanımı kardiyak arrest ve ölüm ile ilişkili olabilir.

Tedavi:

FOSTHMA kullanımının bırakılmasıyla birlikte uygun bir destekleyici ve/veya semptomatik tedavi uygulanır. Kardiyoselektif beta-blokerlerin uygun şekilde kullanılması düşünülebilir, ancak bu ilaçların bronkospazma neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Formoterolün diyaliz ile uzaklaştırıldığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda kardiyak izlem önerilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar, Selektif beta<sub>2</sub>-adrenoreseptör agonistleri

ATC kodu: R03AC13

Etki mekanizması:

Formoterol fumarat uzun etkili, beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonistidir (beta<sub>2</sub>-agonist). İnhaledilen formoterol fumarat akciğerde lokal olarak bronkodilatör etki gösterir. *İn vitro* çalışmalar, formoterol'ün beta<sub>2</sub>-reseptörlerinde, beta<sub>1</sub>-reseptörlerine göre 200 kat daha fazla agonist aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bronş düz kas hücrelerinde beta<sub>2</sub>-reseptörleri ve kalpte beta<sub>1</sub>-reseptörleri baskın olmasına rağmen, kalpte toplam beta-adrenerjik reseptörlerinin %10-50'sini oluşturan beta<sub>2</sub>-reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin fonksiyonları tam olarak belirlenememiştir ancak yüksek ölçüde selektif beta<sub>2</sub>-agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olabileceğine işaret eder.

Formoterol gibi beta<sub>2</sub>-adrenoreseptör agonist ilaçların farmakolojik etkilerine adenozin trifosfat (ATP)'nin siklik-3'-5'-adenozin monofosfat (siklik AMP)'ye dönüşümünü katalize eden enzim olan hücre içi adenil siklazın stimülasyonu ile kısmen ilişkilidir. Siklik AMP seviyelerindeki artış bronş düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur ve özellikle mast hücrelerinden salınan, hücrelerden ani aşırı duyarlılık oluşturan mediatörlerin salınmasına engel olur.

*İn vitro* testlerine göre formoterol, histamin ve lökotrienler gibi mast hücre mediatörlerinin insan akciğer hücrelerinden salınmasını inhibe eder. Ayrıca formoterol, anestezi altındaki kobay hayvanlarında histamin tarafından indüklenen plazma albümin ekstrasvazasyonunu ve havayolunda aşırı duyarlılığı olan köpeklerde alerjen tarafından indüklenen eozinofil girişini inhibe eder. *İn vitro* testler ve hayvan bulguları ile KOAH hastaları arasındaki ilişki bilinmemektedir.

#### Sistemik Güvenlik ve Farmakokinetik / Farmakodinamik İlişkiler

İnhale beta-agonistlerin başlıca advers etkileri sistemik beta-adrenerjik reseptörlerin aşırı aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Yetişkinlerde en sık görülen yan etkiler arasında iskelet kasının da içerdiği tremor ve kramplar, uykusuzluk, taşikardi, plazma potasyumundaki azalmalar ve plazma glikozundaki artışlar.

12 KOAH'lı hastada 10, 20, 244 mcg formoterol fumaratın (susuz baz üzerinden hesaplanmıştır) tek doz inhalasyonundan sonra hastalarda serum potasyum ve serum glukoz oranlarındaki değişimler çapraz çalışmalarda incelenmiştir. Formoterol fumarat inhalasyon solüsyonu ile tedaviden 1 saat sonrası, ortalama ( $\pm$  standart sapma) serum glikozu sırasıyla  $26 \pm 30$ ,  $29 \pm 28$  ve  $38 \pm 44$  mg / dL yükselmiş ve 24 saat sonrası ve içerisinde başlangıç veya dip seviyesinden belirgin farklılık göstermemiştir. Formoterol fumarat inhalasyon solüsyonu 244 mcg dozda verildikten 1 saat sonra, serum potasyumu seviyesi  $0,68 \pm 0,4$  mEq / L kadar düşmüş olup, doz alımından 24 saat sonrası da başlangıç veya dip seviyesinden farklılık göstermemiştir.

#### Elektrofizyoloji

Formoterol fumarat inhalasyon solüsyonunun doz aralığında incelenmesi doğrultusunda 244 mcg'lik tek bir dozdan 6 saat sonra EKG ile belirlenen kalp hızı her bir dakikada  $6 \pm 3$  atım artmıştır. Kalp atım hızı doz almadan önceki atım hızına 16-24 saatte dönmüştür.

Formoterol fumarat inhalasyon solüsyonunun kalp atım hızına ve kardiyak ritim üzerine etkileri plasebo ve aktif kontrollü tedavisi ile 12 haftalık bir klinik araştırmada incelenmiştir. 105 KOAH'lı hasta formoterol fumarat inhalasyon solüsyonuna maruz kaldıktan sonra 24 saat boyunca devam eden elektrokardiyografi (Holter) izlemine tabi tutulmuştur (başlangıç çalışması hastaların 8-12 hafta formoterol fumarat inhalasyon çözültisiyle tedavisinden sonra başlamıştır). EKG doz öncesi ve doz alımından 2 ila 3 saat sonra başlangıç seviyesi ölçülmüş (dozlamadan önce) ve tedavinin 4, 8 ve 12 hafta sonra EKG ölçülmüştür. Kalp hızı ve QT aralığını düzeltmek için Bazett ve Fridericia yöntemleri kullanılmıştır (sırasıyla QTcB ve QTcF). Formoterol inhalasyon solüsyonu ile 12 haftalık tedavi periyodu boyunca QTcB aralığında başlangıçtan ortalama artış  $\leq 4,8$  msn ve plasebo için  $\leq 4,6$  msn olmuştur. 12 haftalık tedavi periyodu boyunca herhangi bir zamanda 60 msn'den fazla QTc'de maksimum değişim yaşanan hastaların yüzdesi sırasıyla Bazett düzeltmesi ve Fridericia'nın düzeltmesine bağlı olarak plasebo için sırasıyla %0 ve %1,8 ve %1,6 ve %0,9 olmuştur. Formoterol fumarat inhalasyon solüsyonunun inhalasyonundan sonra 1 hastada (%0,8)'inde ve plasebo grubundan ise 2 hastada (%1,8) 'inde advers etki olarak süresiz QT uzaması rapor edilmiştir. 24 saatlik Holter izlem sırasında atriyal fibrilasyon veya ventriküler taşikardi gözlenmemiştir veya doz

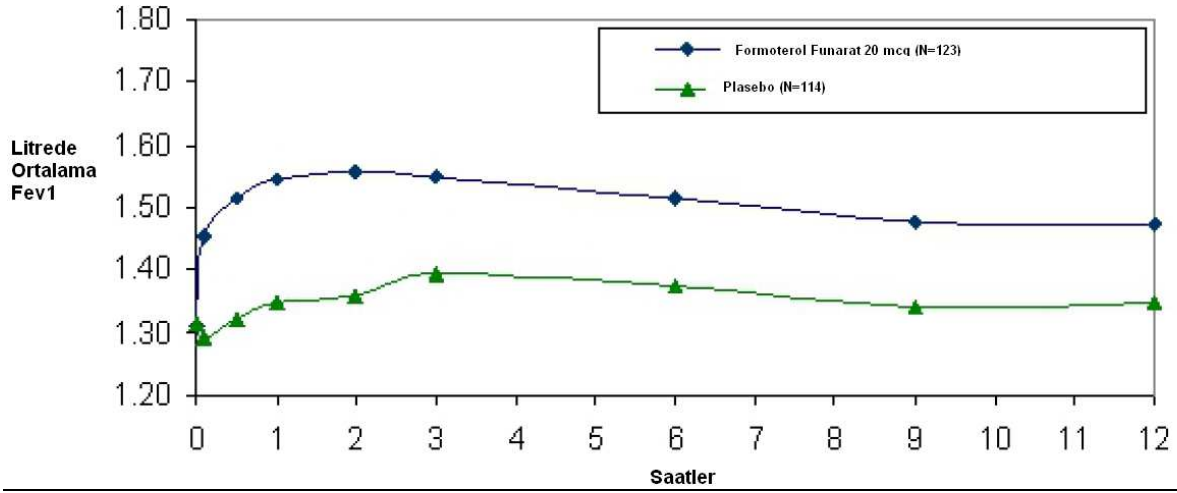
uygulanmasına başlandıktan sonra formoterol fumarat inhalasyon solüsyonu ile tedavi edilen hastalarda advers olay olarak rapor edilmemiştir. Supraventriküler taşikardide plasebo ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir artış gözlenmedi. Başlangıçtan maksimum kalp atım hızındaki ortalama artış doz başlangıcından 8-12 hafta sonra dakikada 0,6 atım (bpm) görülmüş olup formoterol fumarat inhalasyon çözeltisi ile günde iki kez tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında plasebo hastalarında 1,2 bpm görülmüştür. QTcB ve QTcF de dahil olmak üzere kalp hızı üzerindeki akut veya kronik etkilerde formoterol fumarat inhalasyon solüsyonu tedavisinden kaynaklanan kardiyak ritimde aktif tedavi ile plasebo tedavi grubunda klinik olarak anlamlı farklılıklar yoktur.

Formoterol fumarat kuru toz formülasyonundan yaklaşık 12 kat formoterol fumarat inhalasyon solüsyonunun da yaklaşık 12 katına eşit bir maruz kalma durumunda, sağlıklı kişilerde dozdan 6 saat sonra ortalama 26 bpm'lik nabız artışı gözlemlendi. Bu çalışma, Bazett düzeltmesi kullanılarak hesaplandığında ortalama düzeltilmiş QT aralığının (QTc) maksimum artışının 25msn'de olduğunu ve Fridericia'nın düzeltmesini kullanarak hesaplandığında 8 msn olduğunu göstermiştir. QTc, doz sonrası 12 ila 24 saat içinde başlangıç noktasına geri döndü. Formoterol plazma konsantrasyonları, nabız sayısı ve QTc süresinin artışı ile zayıf olarak koreledir. Nabız sayısı ve QTc aralığı üzerindeki etkiler, formoterol fumarat inhalasyon solüsyonunun farmakolojik etkileridir ve bu supraterapötik formoterol fumarat inhalasyon dozu beklenmedik değildir.

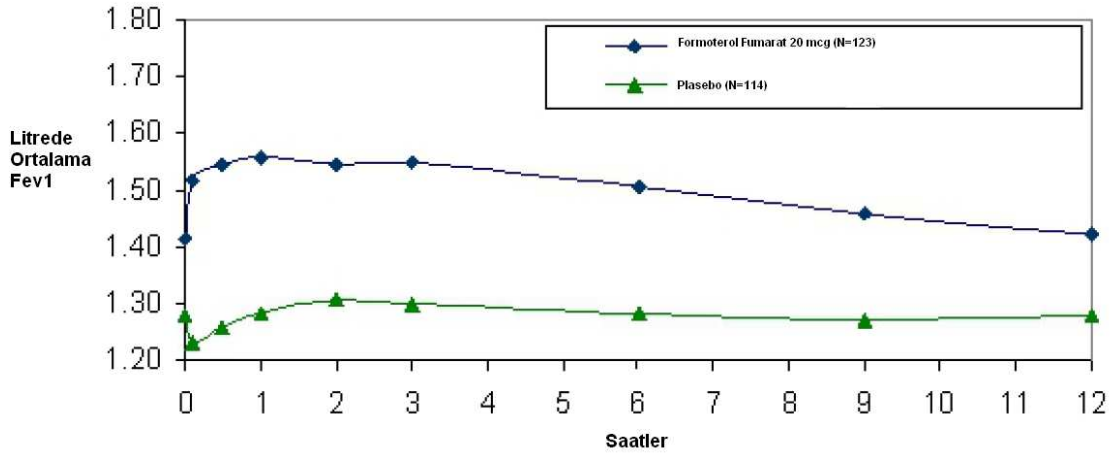
#### Taşiflaksi / Tolerans

İnhaler beta agonistlerin etkilerine karşı gelişen tolerans düzenli olarak planlanmış, kronik kullanımda ortaya çıkabilir.

KOAH'lı 351 erişkin hastada yapılan plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, formoterol fumarat inhalasyon solüsyonunun bronkodilatasyon etkisi, 1. günün dozunda ve 12 hafta tedaviden sonra 12 saat boyunca eğri altındaki FEV<sub>1</sub> alanı ile belirlendi. Formoterol fumarat inhalasyon çözeltisinin etkisi, günde iki kez tedavi edildikten sonra 12 hafta süresince azalmamıştır (bkz. Şekil 1 ve 2).



Şekil 1: 1 günde ortalama FEV<sub>1</sub>



Şekil 2: 1 günde ortalama FEV<sub>1</sub> (12 haftalık tedaviden sonra son nokta)

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Formoterol'ün (kuru toz ve/veya inhalasyon çözeltisi) plazma ve/veya idrardaki farmakokinetiğine ilişkin bilgiler, KOAH hastaları ve sağlıklı gönüllülerin terapötik dozda ve terapötik dozun üstünde dozlarda oral inhalasyonundan elde edilmiştir.

Değişmeden idrarla atılan formoterol, sistemik maruziyetin dolaylı yoldan ölçülmesinde kullanılmıştır. İlaç plazma dispozisyon verileri ile idrarla atılım paralellik gösterir; ayrıca idrar ve plazma için hesaplanan eliminasyon yarı ömürleri ile benzerdir.

### Emilim:

Formoterol fumarat'ın farmakokinetik özellikleri, 12 KOAH hastasında, 10, 20 ve 244 mcg formoterol fumarat (susuz baz üzerinden hesaplanmıştır) inhalasyon çözeltisi ve 12 mcg kuru toz formoterol fumaratın tek doz inhalasyonu ve ardından 36 saat sonrasını takiben

değerlendirilmiştir. Formoterol fumarat inhalasyon çözeltisinin 10 ve 20 mcg'lik dozlarını ve formoterol fumarat kuru tozun 12 mcg'lik dozunu takiben formoterol fumaratın plazma konsantrasyonları ölçülemediği veya tutarsız bir biçimde çok düşük konsantrasyonlarda ölçülmüştür. Tek doz 244 mcg (önerilen klinik dozun yaklaşık 12 katı) formoterol fumarat inhalasyon çözeltisinin verilmesinden sonra formoterol fumarat konsantrasyonları plazmaya hızlı emilim sergileyerek kısa sürede plazmada ölçülebilir olmuştur; dozlama yapılmasından yaklaşık 12 dakika içerisinde 72 pg/mL maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

KOAH hastalarına 12 hafta boyunca oral inhalasyon yolu ile günde 2 kez 12 mcg kuru toz formoterol fumarat verildiğinde, formoterolün değişmeden idrarla atılan kısmına göre birikim indeksi 1,19 ila 1,38'dir. Bu durum formoterolün plazmada çoklu doz uygulanması ile biriktiği izlenimini vermektedir. Formoterol inhalasyon çözeltisinden elde edilen çoklu doz farmakokinetik verileri olmamasına rağmen, tek doz farmakokinetik verilerinden hareketle, lineer farmakokinetiğinin olması minimum birikimin tahmin edilmesini sağlar. Birçok oral inhalasyon ilaçları gibi, inhale edilen formoterolün önemli bir kısmı hedef bölgeye ulaşır ve gastrointestinal kanaldan emilir.

#### Dağılım:

Formoterolün insan plazma proteinlere bağlanması 0,1 ile 100 ng/mL konsantrasyon aralığında yapılan *in vitro* çalışmalarla %61-64 olarak bulunmuştur. *In vitro* koşullarda 5 ile 500 ng/mL aralığında insan serum albümine bağlanma oranı %31-38'dir. Plazma proteinlerine bağlanma oranını tespit etmek için kullanılan formoterolün konsantrasyonu tek doz olarak inhale edilen 244 mcg formoterol inhalasyon solüsyonundan fazladır.

#### Biyotransformasyon:

Formoterol başlıca fenolik ya da alifatik hidroksil grubunda doğrudan glukronidasyon ve O-demetilasyonu takiben fenolik hidroksil gruplarında glukronid konjugasyon ile metabolize edilir. Formoterol'ün sülfat konjugasyonu ve deformilasyonu takiben sülfat konjugasyonu minör metabolik yollarıdır. En belirgin metabolik yolak fenolik hidroksil grubunda direkt konjugasyonu içerir. İkinci majör yolak ise fenolik 2'-hidroksil grubunda O-demetilasyonu takiben konjugasyondur. *In vitro* çalışmalar birçok ilaç metabolize eden enzimin formoterolün glukronidasyonu (UGT1A1, 1A8, 1A9, 2B7 ve 2B15 en baskın olan enzimlerdi) ve O-demetilasyonunu (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP2A6) katalize ettiğini göstermiştir. Formoterol terapötik olarak uygun konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmemiştir. Bazı hastalarda CYP2D6, 2C19 ya da her ikisinin eksikliği olabilir. Bu izoenzimlerin tek başlarına veya birlikte eksikliğinin, formoterolün sistemik maruziyeti ya da sistemik advers etkilerinin artmasına neden olup olmadığı araştırılmamıştır.

#### Eliminasyon:

Formoterol inhalasyon çözeltisinin 12 KOAH'lı hastaya nebulizatör ile tek doz 10, 20 ve 244 mcg (susuz baz üzerinden hesaplanmıştır) uygulamasını takiben, dozun ortalama yaklaşık %1,1 ila %1,7'si idrarda değişmemiş formoterol olarak atılırken, 12 mcg kuru toz uygulamasını takiben değişikliğe uğramadan atılan miktar %3,4 olmuştur. Bu hastalarda, inhalasyon yoluyla verilen formoterol inhalasyon çözeltisindeki formoterolün renal klerensi

157 mL/dakikadır. 244 mcg dozun verilisinden sonra ölçülen plazma konsantrasyonlarına göre terminal yarı ömür 7 saat olarak saptanmıştır.

10, 20 ve 244 mcg formoterol inhalasyon çözeltisinin tek doz oral inhalasyon yolu ile verilmesinden sonraki 24 saatlik idrarda değişikliğe uğramadan atılan formoterolün ortalama miktarı sırasıyla 109,7 ng, 349,6 ng ve 3317,5 ng olarak bulunmuştur. Bu bulgular test edilen doz aralığında, sistemik maruziyette dozla orantılı bir artış olduğunu gösterir.

#### Doęrusallık / Doęrusal olmayan durum:

Üriner formoterol atılımı ve serum potasyum seviyelerinin azalması ile plazma glikoz seviyesinin artması ve kalp atış hızının artması arasındaki lineer farmakokinetik/farmakodinamik ilişki formoterolün diğer inhalasyon formülasyonlarında çoğunlukla gözlenmiştir. Formoterolün bu dozaj formunda da benzer ilişkinin görülmesi beklenir. Sağlıklı deneklerle yapılan, tek doz 244 mcg (önerilen dozun yaklaşık 12 katı) formoterol inhalasyon çözeltisiyle karşılaştırılabilir maruziyeti olan bir başka formoterol inhalasyon formülasyonunun önerilen dozunun 10 katı tek doz olarak uygulanmasının ardından, formoterol plazma konsantrasyonları plazma potasyum seviyesindeki azalma ile yüksek derece ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki verilerden hareketle, plazma potasyum seviyelerinin sınır çizgisinden maksimum düşüşü 0,55-1,52 mmol/L ve medyan maksimum düşüşü 1,01 mmol/L olarak bulunmuştur. Plazma potasyum seviyelerine etkisi genelde, formoterolün tepe plazma konsantrasyonuna ulaşmasından 1-3 saat sonrasında görülmüştür.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### **Karaciğer/böbrek yetmezliği:**

Formoterolün karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Formoterolün pediatrik hastalarda farmakokinetięi incelenmemiştir.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Formoterol inhalasyon çözeltisinin klinik çalışmalarında, genç ve yaşlı denekler arasında güvenilirlik ve etkililik açısından farklılık görülmemiştir. Diğer klinik deneyimlerde, genç ve yaşlı hastalar arasında ilaca verilen cevapta farklılık saptanmamıştır. Fakat bazı yaşlı bireylerin ilaca karşı daha çok hassasiyeti olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Formoterolün yaşlı hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

#### **Cinsiyet**

Başka bir formoterol fumarat inhalasyon formülasyonunda belirtildiği gibi, kiloya göre oranlandığında erkekler ve kadınlar arasında formoterol fumaratın farmakokinetiği ile ilgili önemli bir farklılık bulunmamıştır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Mutajenite:

Formoterol fumarat belirtilen testlerde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır: Bakteri ve memeli hücrelerinde mutajenisite testi, memeli hücrelerinde kromozom analizleri, sıçan hepatositlerinde ve insan fibroblast hücrelerinde programlanmamış DNA sentez onarım testi, memeli fibroblastlarında transformasyon deneyi ve fare ve sıçanlarda mikronükleus testi

#### Karsinojenite

Formoterolün karsinojenik potansiyeli hem sıçan hem farelerde 2 yıllık içme suyu ve beslenme çalışmalarında değerlendirilmiştir. Sıçanlarda, içme suyu çalışmasında 15mg/kg ve üzeri dozda, beslenme çalışmasında ise 20 mg/kg dozda over leyomyomu görülme sıklığı artmıştır (EAA maruziyeti insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun yaklaşık 2300 katı). Fakat beslenme çalışmasında 5mg/kg'a kadar dozlarda bu durum görülmemiştir (EAA maruziyeti insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun 570 katı). Beslenme çalışmasında, 0,5 mg/kg ve üstündeki dozlarda (insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun yaklaşık 57 katı) benign over teka hücre tümörü insidansı artmıştır. Bu bulgular içme suyu çalışmalarında ve farelerde görülmemiştir.

İçme suyu çalışmalarında, erkek farelere verilen 69 mg/kg ve üzeri dozlarda (EAA maruziyeti insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun 1000 katı) adrenal subkapsüler adenom ve karsinomların insidansını arttırmıştır. Fakat beslenme çalışmalarında 50 mg/kg'a kadar dozlarda (EAA maruziyeti insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun 750 katı) bu durum görülmemiştir. Yapılan beslenme çalışmasında, dişi farelerde 20 ve 50 mg/kg dozlarda (EAA maruziyeti insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun sırasıyla 300 ve 750 katı), erkek farelerde ise 50 mg/kg dozda hepatokarsinom görülme sıklığı artmıştır ancak 5 mg/kg'a kadar dozlarda (EAA'ya göre insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun yaklaşık 75 katı) bu durum görülmemiştir. Ayrıca beslenme çalışmalarında uterin leiomyom ve leiomyosarkom insidansı 2 mg/kg ve üzeri dozlarda (EAA maruziyeti insandaki günlük maksimum önerilen inhalasyon dozunun yaklaşık 30 katı) artmıştır. Dişi kemirgenlerin genital yolundaki leiomyomların artışı diğer beta-agonist ilaçlarla benzer şekilde bulunmuştur.

#### Fertilite

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında 3 mg/kg'a kadar olan oral dozlarda (mg/m<sup>2</sup> baz alındığında insanda önerilen günlük maksimum inhalasyon kuru toz dozunun yaklaşık 600 katı) fertilite üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır.

#### Teratojenite

Oral yoldan verilen formoterol fumarat organogenez süresince sıçanlarda veya farelerde malformasyona neden olmamıştır. Fakat, formoterol fumarat bir diğer test laboratuvarında sıçan ve tavşanlarda teratojenik bulunmuştur. Organogenez süresince, sıçanlara oral 0,2 mg/kg ve üzeri dozlarda (mg/m<sup>2</sup> baz alındığında insanda önerilen günlük maksimum dozun yaklaşık 40 katı) verildiğinde fetüsün ossifikasyonunu geçiktirmiştir. 6 mg/kg ve üzeri dozlarda (mg/m<sup>2</sup> cinsinden baz alındığında insandaki önerilen günlük maksimum önerilen

dozun yaklaşık 1200 katı) fetal doğum ağırlığında düşüş olmuştur. Hamileliğin son evresinde oral olarak 6 mg/kg ve üzeri dozlarda verilen sıçanlarda formoterol fumarat'ın ölü doğum ve yenidoğan ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Fakat bu etkiler 0,2 mg/kg dozda ortaya çıkmamıştır.

Sıçanlarda formoterol fumaratın minimum ölümcül inhalasyon dozu 156 mg / kg'dır (mg / m<sup>2</sup> cinsinden insanlarda günlük önerilen maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 32.000 katıdır). Çin hamsterları, sıçanlar ve farelere uygulanan ortalama ölümcül oral dozlar, insanlarda günlük önerilen maksimum inhalasyon dozunun çok daha katlanarak yüksek olmasını sağlar.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit monohidrat  
Sodyum sitrat dihidrat  
Sodyum klorür  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

2 - 8°C arasında buzdolabında saşe içinde ışıktan korunarak saklanmalıdır.

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

2 ml bitmiş ürün içeren, 2,5 ml transparan düşük yoğunluklu polietilen tek-doz flakon ve alüminyum saşe kullanılmaktadır. Bir kutu içinde 30 adet ve 60 adet saşe ve her saşede 1 adet tek-doz flakon olacak şekilde kullanma talimatı ile birlikte 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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.  
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.  
34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul  
Tel: 0212 692 92 92  
Faks: 0212 697 00 24  
E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2018/586

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

İlk ruhsat tarihi: 18.10.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**