

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORMEX 6 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Arformoterol tartarat\* 9 mcg

\*6 mcg Arformoterol'e eşdeğer

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren kapsül.

Flesk opak, natural transparan renk kapsül içinde beyaz toz.

### 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  $\beta_2$  agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.
- İnhale alerjenler, soğuk hava ya da egzersizle indüklenen bronkospazm profilaksisi.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Astım:

Yetişkinler:

FORMEX'in etkin maddesi arformoterolün de dahil olduğu uzun etkili beta<sub>2</sub> agonist sınıfı ilaçlar, astımlı hastalarda, yalnızca düzenli ve yeterli dozda inhale kortikosteroid alan hastalarda bu tedaviye ek olarak kullanılır. FORMEX 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 FORMEX, 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 (6 mikrogram arformoterole eşdeğer) kullanılması önerilir. Daha ciddi vakalarda günde iki defa 2 inhaler kapsül verilir.

Önerilen en yüksek idame dozu günde 24 mikrogramdır.

Gerekirse belirtilerin hafifletilmesi için önerilen en yüksek günlük doz olan 24 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. FORMEX, astım ataklarının akut semptomlarını hafifletmek için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda, kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

FORMEX sadece inhale bir kortikosteroide ilave olarak reçete edilmeli ve kullanılmalıdır.

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (6 mikrogram) kullanılması önerilir.

İnhale kortikosteroid ile uzun etkili beta<sub>2</sub> agonistin ayrı kullanılmasının gerekli olduğu durumlar dışında 5-12 yaş arası çocuklarda, inhale kortikosteroid ile uzun etkili beta<sub>2</sub> agonist (LABA) içeren bir kombinasyon preparatla tedavi uygulanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8).

Önerilen en yüksek doz günde 12 mikrogramdır.

FORMEX, bir astım atağının akut semptomlarını hafifletmek için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda, kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

FORMEX, 5 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez.

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

Yetişkinler:

Egzersizden veya alerjenle temastan en az 15 dakika önce 1 inhaler kapsül (6 mikrogram) inhale edilmelidir. Ciddi bronkospazm öyküsü olan hastalarda profilaktik olarak 2 inhaler kapsül (12 mikrogram) gerekli olabilir.

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

Çocuklar (5 yaş ve üzeri):

Egzersizden veya alerjenlerle temastan en az 15 dakika önce 1 inhaler kapsül (6 mikrogram) inhale edilmelidir. FORMEX, sadece bir inhale kortikosteroide ek olarak kullanılmalıdır.

Persistan astımı olan hastalarda, egzersizin neden olduğu bronkospazma karşı ya da bilinen

kaçınılamaz bir alerjen ile temastan önce FORMEX'in kullanılması klinik açıdan endike olabilir. Ancak astım tedavisi bir inhale kortikosteroid de içermelidir.

**Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):**

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (6 mikrogram) kullanılması önerilir.

**Çocuklar (5 yaş ve üzeri):**

Uygun değildir.

### **Uygulama şekli:**

FORMEX, yetişkinlerde ve 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda sadece oral inhalasyon içindir.

FORMEX inhalasyon tozu kapsülleri yalnızca kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir.

İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

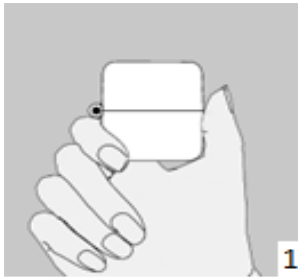
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya eczacı kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli, kapsüllerin sadece cihaz aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır.

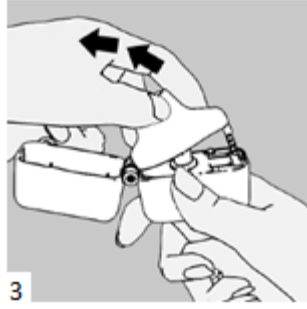
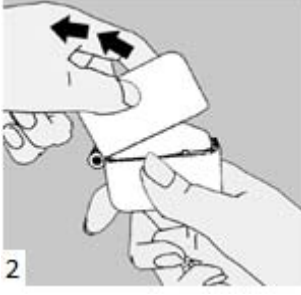
**Hastaların jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir. Hastaya jelatinin zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir. Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma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

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

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

### **İnhalasyon cihazı kullanım talimatları**

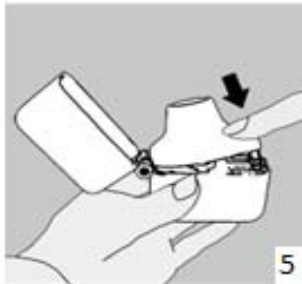




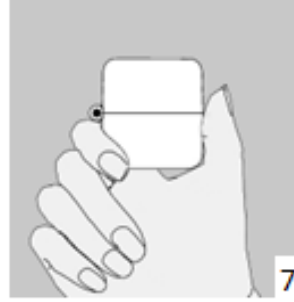
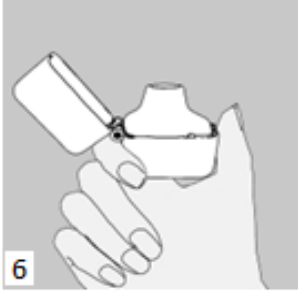
1., 2. ve 3. Toz başlığını yukarı doğru çekerek açınız. Daha sonra ağızlık parçasını açınız.



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

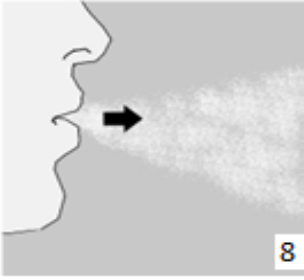


5. Ağızlık parçasını bir “klik” sesi duyuncaya değin **sıkıca** kapatınız. Toz başlığını açık bırakınız.



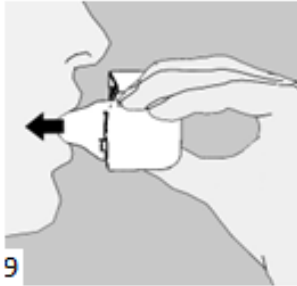
6. ve 7. İnhalyasyon cihazını ağızlık parçası yukarıda olacak şekilde tutunuz ve kapağı bastırarak kapatınız.

Böylece kapsülde delikler açılacak ve nefes aldığınızda ilacın salıverilmesini sağlayacaktır.



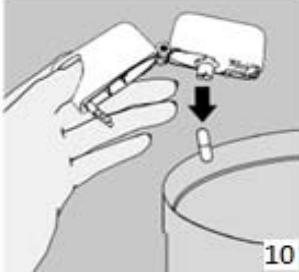
8. Nefesinizi tam olarak veriniz.

Önemli: Hiçbir zaman ağızlık parçasına doğru nefes vermeyiniz.



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

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



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

### **İnhalasyon cihazının temizleme işlemi**

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

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

FORMEX, 5 yaşından küçük çocuklara tavsiye edilmez.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

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

#### **Arformoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

FORMEX'in etkin maddesi arformoterol, uzun etkili  $\beta_2$ -adrenerjik agonistler sınıfına dahildir. Uzun etkili diğer bir  $\beta_2$ -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 arformoterol 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 tedavisinde:

FORMEX başka bir uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist ile birlikte kullanılmalıdır.

FORMEX, astımda 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.

Astım hastalarını tedavi ederken uzun etkili bir beta<sub>2</sub> agonist (LABA) olan FORMEX, 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 beta<sub>2</sub> agonistin ayrı kullanılmasının gerekli olduğu durumlar dışında 6-12 yaş arası çocuklarda, inhale kortikosteroid ile uzun etkili beta<sub>2</sub> 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 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.

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

Günlük FORMEX dozu, önerilen maksimum dozu aşmamalıdır.

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

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 astım alevlenme oranları açısından tedavi grupları arasındaki farkların doğru olarak ölçülmesine imkan vermemektedir.

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

Astım alevlenmesi esnasında FORMEX tedavisine başlanmamalı ya da doz arttırılmamalıdır.

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

FORMEX, akut astım semptomlarının rahatlatılması için kullanılmamalıdır. Akut ataklarda kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmalıdır. Hastalar, astımları aniden kötüleştiği takdirde tıbbi tedavi almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Eşlik eden şartlar:

FORMEX 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 kardiyomyopati, tirotoksikoz, QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama (QTc > 0.44 saniye; bkz. Bölüm 4.5).

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

FORMEX dahil beta<sub>2</sub> uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda FORMEX tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi:

FORMEX dahil beta<sub>2</sub>-agonist tedavisi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı arttırabilir. 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, FORMEX tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Arformoterol gibi uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

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

Diğer beta<sub>2</sub>-agonistleri gibi FORMEX de; kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, makrolidler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar 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).

Diğer semptomimetik maddelerin birlikte verilmesi, FORMEX'in istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin arformoterolden kaynaklanan taşikardiyi arttırabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi beta<sub>2</sub>-agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

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

Arformoterol, beta-blokörlerin (beta<sub>1</sub>-selektif) bradikardik etkisini azaltabilir.

Antikolinergik ilaçlar arformoterolün brankodilatör etkisini arttırabilir.

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

### **Gebelik dönemi**

FORMEX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

FORMEX'in gebelik döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Daha güvenli bir alternatif olduğu takdirde gebelik dönemi (özellikle hamileliğin sonunda ve doğum esnasında) süresince kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer beta<sub>2</sub>-adrenerjik uyarıcılar gibi arformoterol de 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**

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

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

10 mg/kg dozlarına kadar oral olarak uygulanan arformoterol sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır (mg/m<sup>2</sup> temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum dozun yaklaşık 2.700 katı).

## **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**

Arformoterol, formoterolün (R, R)-enantiomeri olduğundan dolayı formoterol ile gözlenen istenmeyen etkilere benzer etkiler meydana gelmesi olasıdır.

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 plaseboya göre biraz yüksek olduğu görülmüştür (üç çift-kör tedavi grubu için: formoterol 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 günde en fazla iki ek doz (1/517, %0,2).

5 yaş ve 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 ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet 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 (hipotansiyon, anjiyönötik ödem)

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık (ürtiker, kaşıntı, egzantem, bronkospazm)

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, uykusuzluk

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat alma duyusu bozuklukları

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistollerin dahil olduğu kardiyak aritmiler, anjina pektoris, QT aralığında uzama

Çok seyrek: Periferik ödem

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

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

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Bulantı

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

## **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Kan basıncında değişiklikler

## **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.

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Öksürük

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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; 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:

FORMEX'in 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, 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 uygulanmalıdır.

Serum potasyum düzeyi izlenmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta<sub>2</sub> adreno reseptör agonisti

ATC kodu: R03AC

Formoterolün (R, R)-enantiomeri olan arformoterol selektif uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonistidir (beta<sub>2</sub>-agonist) ve rasemik formoterolden [hem (S,S) hem de (R, R)-enantiomerlerini içermektedir] iki kat daha güçlü etkiye sahiptir. (S, S)-enantiomeri bir beta<sub>2</sub>-agonisti olarak (R, R)-enantiomerinden yaklaşık 1000 kat daha az güçlüdür. Beta<sub>2</sub>-reseptörleri bronşiyal düz kasta ve beta<sub>1</sub>-reseptörleri kalpte en baskın adrenerjik reseptörler olarak tanımlanmasına rağmen, veriler ayrıca beta<sub>2</sub>-reseptörlerin insan kalbinde toplam beta-adrenerjik reseptörlerin %10-%50'sini oluşturduğunu belirtmektedir. Bu reseptörlerin kesin fonksiyonu belirlenmemiştir, fakat bu reseptörler oldukça selektif beta<sub>2</sub>-agonistlerin kardiyak etkilerinin olma olasılığını arttırmaktadır.

Arformoterol de dahil olmak üzere beta<sub>2</sub>-adreno reseptör agonist ilaçlarının farmakolojik etkileri en azından kısmen hücre içi adenil siklazın uyarılmasına bağlanabilir. Hücre içi adenil siklaz enzimi adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3',5'-adenozin monofosfata (siklik AMP) dönüşümünü katalizler. Hücre içi siklik AMP seviyelerinin artması, bronşiyal düz kasların rahatlamasına ve hücrelerden özellikle de mast hücrelerinden ani aşırı duyarlılık mediyatörlerinin salınımının engellenmesine neden olur.

*In vitro* testler arformoterolün insan akciğerinden histamin ve lökotrienler gibi mast hücre mediyatörlerinin salınımının inhibitörü olduğunu göstermektedir. Arformoterol ayrıca anestezi uygulanmış deneklerde histamin ile indüklenen plazma albümin ekstrasvazasyonunu ve aşırı solunum yolu duyarlılığı olan köpeklerde alerjen ile indüklenen eozinofillerin içeri akmasını engellemektedir. *In vitro* ve hayvansal bulguların insanlarla ilgili anlamlılığı bilinmemektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

FORMEX'in terapötik doz aralığı günde iki kez 6-12 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 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. <sup>3</sup>H 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 konjugasyonu ve ardından yine sülfat konjugasyonunun 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 izoenziminin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

#### 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. 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 2/3'si idrarla ve 1/3'i feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klerensi 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.

#### 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:

Arformoterolün pediyatrik popülasyondaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

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 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.

##### Geriyatrik 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**

Arformoterolün karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için farelerde (oral yol ile uygulama) ve sıçanlarda (inhalasyon yolu ile uygulama) uzun süreli çalışmalar yürütülmüştür. CD-1 fareleriyle gerçekleştirilen 24 aylık karsinojenite çalışmasında, 1 mg/kg üzerindeki oral arformoterol dozları dişi farelerde uterin ve servikal endometriyal stromal poliplerin ve stromal hücre sarkomlarının insidansında doz ile ilişkili artışa neden olmuştur (EAA maruziyeti, yetişkinler için önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun uygulanmasının ardından gözlenen maruziyetin yaklaşık 70 katı'dır).

Sprague-Dawley sıçanları ile gerçekleştirilen 24 aylık karsinojenite çalışmasında 200 mcg/kg inhale arformoterol dozu dişi sıçanlarda tiroid bezi c-hücre adenom ve karsinomların insidansında istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur (EAA maruziyeti, yetişkinler için önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun uygulanmasının ardından gözlenen maruziyetin yaklaşık 130 katı'dır). 40 mcg/kg inhalasyon dozunda tümör bulgularına rastlanmamıştır (EAA maruziyeti yetişkinler için önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun uygulanmasının ardından gözlenen maruziyetin yaklaşık 55 katı'dır).

Bakterilerde gerçekleştirilen mutajenite testlerinde, memeli hücrelerinde gerçekleştirilen kromozom aberasyon analizlerinde ve farelerde gerçekleştirilen mikronükleus testlerinde arformoterolün mutajenik veya klastojenik olmadığı gösterilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz (inek sütü kaynaklı)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

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

FORMEX 6 mcg inhalasyon için toz içeren 60 ve 120 kapsül, PVC/PVDC/Alü blister ambalajlarda inhalasyon cihazı içeren karton kutuda, kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

#### **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**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

E-mail: bilgi@neutec.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

251/87

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

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**