

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORBULİN 15 mcg/2 mL Nebülizasyon Çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Arformoterol tartarat* 21,53 mcg

*Bir doz için 15 mcg arformoterole eşdeğer.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tek dozluk flakon nebülizasyon için inhalasyon çözeltisi.

Alüminyum folyoya sarılmış tek kullanımlık yarı saydam düşük yoğunluklu polietilen vial içerisine doldurulmuş inhalasyon çözeltisi.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve ağır KOAH olgularında uzun etkili beta₂ agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen FORBULİN dozu nebülizasyon aracılığı ile günde iki kez (sabah ve akşam) uygulanan 15 mcg doz içeren 1 flakondur. Toplam günlük doz olarak 30 mcg doz (günde iki kez 15 mcg) üzerindeki dozların kullanımı önerilmemektedir.

FORBULİN hava kompresörüne bağlı bir jet nebulizatör cihazı aracılığı ile oral inhalasyon yolu ile uygulanmalıdır.

FORBULİN yutulmamalıdır.

Önerilen tedavi rejimi, her zamanki yanıtı sağlamada başarısız olursa, hemen tıbbi yardıma başvurulmalıdır. Çünkü bu durum genellikle KOAH destabilizasyonunun belirtisidir. Bu durumda tedavi rejimi yeniden değerlendirilmeli ve ilave tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

FORBULİN, KOAH'ın akut alevlenmelerinin tedavisinde endike değildir.

Arformoterol inhalasyon çözeltisinin astım tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmadığından, FORBULİN inhalasyon çözeltisi astım tedavisinde endike değildir.

Uygulama şekli:

Doğru bir uygulama için, lütfen uygulama talimatını dikkatle okuyunuz (bkz. ekli talimat). Tek dozluk flakonlar içinde bulunan çözelti yalnızca, uygun nebulizatör cihazları ile inhalasyon şeklinde kullanılmak içindir ve oral yoldan alınmamalı ya da parenteral yoldan uygulanmamalıdır.

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda arformoterol inhalasyon çözeltisinin klerensi uzadığından, karaciğer yetmezliği olan hastalar FORBULİN kullanımı sırasında yakından takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı pediyatrik hastalarda meydana gelmemektedir. Pediyatrik hastalarda arformoterol inhalasyon çözeltisinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Arformoterol inhalasyon çözeltisinin etkililiği ve güvenliliği genç hastalar ile karşılaştırıldığında, yaşlı hastalar açısından fark görülmemiş olmakla birlikte bazı yaşlı hastaların daha duyarlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Arformoterol tartarata, rasemik formoterole ve/veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

FORBULİN inhalasyon çözeltisi dahil tüm uzun etkili beta₂ adrenerjik agonistler (LABA'lar), uzun vadeli astım kontrol ilacı kullanmayan astım hastalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Astım ile ilişkili ölümler**

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

Astım hastaları ile gerçekleştirilen kapsamlı plasebo kontrollü bir klinik çalışmadan elde edilen veriler LABA'ların astım ile ilişkili ölüm riskini arttırdığını göstermiştir. Bu bulgu arformoterol dahil LABA'ların sınıf etkisi olduğunu düşündürmektedir. Arformoterol inhalasyon çözeltisinin astım hastalarındaki etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. FORBULİN inhalasyon çözeltisi dahil bütün LABA'lar uzun vadeli astım kontrol ilacı kullanmayan astım hastalarında kontrendikedir.

Arformoterol ile tedavi edilen hastalarda astıma bağılı ölüm oranının artıp artmadığını belirlemek için yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Rasemik formoterol ile yapılan klinik çalışmalar, rasemik formoterol alan hastalarda plasebo alanlara göre daha yüksek ciddi astım alevlenmeleri insidansı göstermiştir. Bu çalışmaların boyutları, tedavi grupları arasında ciddi astım alevlenme oranlarındaki farklılıkları kesin olarak ölçmek için yeterli değildir.

Hastalığın kötüleşmesi ve akut epizotlar

FORBULİN inhalasyon çözeltisi KOAH'ın akut alevlenmelerinde ve gittikçe kötüleştiği durumlarda kullanılmamalıdır ve bronkospazmın akut epizotlarının tedavisinde endike değildir. Akut epizotların tedavisi için kurtarıcı ilaç olarak kullanılmamalı veya böyle durumlarda ilave dozlar alınmamalıdır. Akut semptomlar kısa etkili inhale beta₂ agonist ile tedavi edilmelidir. FORBULİN inhalasyon çözeltisi ile tedaviye başlandığında, düzenli olarak kısa etkili inhale beta₂ bronkodilatörler kullanılıyorsa bu ilaçların kullanımı durdurulmalıdır. Bu ilaçlar sadece akut solunum yolu semptomlarının ortaya çıkması halinde semptomatik rahatlama sağlamak için kullanılabilir. Hekim FORBULİN reçete edeceği zaman, aynı zamanda inhale kısa etkili beta₂ agonist de reçete etmelidir ve kullanımı konusunda hastayı bilgilendirmelidir.

Kısa etkili inhale beta₂ agonist kullanımındaki artış hastalığın kötüleştiğinin belirtisidir, bu durumda tıbbi yardım göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer kullanılmakta olan FORBULİN inhalasyon çözeltisi dozu ile bronkokonstriksiyon semptomları yeterli derecede kontrol edilemiyorsa ya da hastanın kullanmakta olduğu kısa etkili inhale beta₂ agonist daha az etkili oluyorsa veya hasta kullanmakta olduğu kısa etkili inhale beta₂ agonist dozundan daha fazlasına ihtiyaç duyuyorsa, bu gibi durumlarda hastalığın kötüleşme olasılığı nedeni ile hastanın yeniden değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle durumlarda önerilen günlük FORBULİN dozunun (günde iki kez 15 mcg) artırılması önerilmemektedir.

FORBULİN inhalasyon çözeltisinin aşırı kullanımı ve diğer uzun etkili beta₂ agonistler ile eş zamanlı kullanım

İnhale semptomimetik ilaçların aşırı kullanımı ile ilişkili olarak ölümler bildirilmiştir. Diğer inhale beta₂-adrenerjik ilaçlarda olduğu gibi, FORBULİN inhalasyon çözeltisi önerilen dozun üzerinde veya uzun etkili beta₂-agonist içeren diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Paradoksikal bronkospazm

Diğer inhale beta₂ agonist tedavilerinde olduğu gibi FORBULİN kullanımı sırasında hayatı tehdit edici olabilen paradoksikal bronkospazm gelişme riski vardır. Böyle bir durum gelişirse, FORBULİN kullanımı derhal sonlandırılmalı ve alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Diğer inhale beta₂ agonist tedavilerinde olduğu gibi FORBULİN bazı hastalarda klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere (nabız atış hızında, sistolik/diyastolik kan basıncında artış ve/veya semptomlar) neden olabilir. Böyle etkilerin meydana gelmesi durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır. Beta₂ agonistlerin T dalgasında düzleşme, QTc aralığında uzama ve ST segment depresyonu gibi EKG değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Diğer semptomimetik aminler gibi, FORBULİN

inhalasyon çözeltisi koroner yetmezliği, kardiyak aritmileri ve hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eş zamanlı durumlar

Diğer sempatomimetik aminlerde olduğu gibi FORBULİN inhalasyon çözeltisi özellikle koroner yetmezlik, kardiyak aritmiler ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalığı olanlarda, konvülsif rahatsızlığı veya tirotoksikozu olan hastalarda ve sempatomimetik aminlere aşırı derecede duyarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Arformoterol ile gerçekleştirilen kontrollü klinik çalışmalarda salmeterol ile karşılaştırıldığında sistolik veya diyastolik kan basıncında, nabız atış hızında ve EKG’de değişimler gözlenmiştir. Beta₂-agonist albuterol dozları intravenöz olarak uygulandığında, daha önceden mevcut olan diabetes mellitusu ve ketoasidozu alevlendirdiği bildirilmiştir.

Hipokalemi ve hiperglisemi

Beta agonist içeren ilaçlar bazı hastalarda, muhtemelen intraselüler şant (geçit) oluşturarak hipokalemiye neden olabilir. İntraselüler şant oluşumu advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu azalma genellikle geçicidir, potasyum ilavesi gerektirmez. Beta agonist içeren ilaçlar bazı hastalarda geçici olarak hiperglisemiye neden olabilir.

Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları

FORBULİN inhalasyon çözeltisi uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir (ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, ve anafilaktik reaksiyonlar)

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Adrenerjik ilaçlar

Adrenerjik ilaçlar arformoterolün etkisini güçlendirebileceğinden birlikte kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler

Metilksantin (aminofilin, teofilin), steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi, FORBULİN dahil adrenerjik agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir.

Potasyum tutucu olmayan diüretikler

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (örneğin; loop (kıvrım) ya da tiazid diüretikler) uygulanması ile meydana gelebilecek olası EKG değişiklikleri ve hipokalemi eş zamanlı olarak beta agonist uygulanması ile akut olarak kötüleşebilir (özellikle önerilen beta-agonist dozu aşıldığında). Potasyum tutucu olmayan diüretikler ile eş zamanlı beta agonist uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri, Trisiklik antidepresanlar ve QTc aralığını uzatan ilaçlar

Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar veya QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda FORBULİN kullanılırken oldukça dikkatli olunmalıdır. Çünkü beta₂-agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri artabilir. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ventriküler aritmi riskini de arttırmaktadır.

Beta blokörler

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri (beta blokörler) ve FORBULİN eş zamanlı kullanıldığında birbirlerinin etkilerini inhibe edebilirler. Beta blokörler beta agonistlerin terapötik etkisini bloke etmekle kalmaz aynı zamanda KOAH hastalarında şiddetli bronkospazma da neden olabilirler. Bununla birlikte KOAH hastalarında belirli durumlarda (örneğin miyokard enfarktüsü sonrası profilaksi gibi) beta blokörlerin kullanımına alternatif olarak kabul edilebilecek seçeneklerin olmadığı durumlarda, dikkatli kullanma koşuluyla, kardiyoselektif beta blokör kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin, kararlı durumda arformoterol inhalasyon çözeltisi ile birlikte uygulandığında, her iki ilaca maruz kalma değişmemiştir. İlaç, güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte verildiğinde, FORBULİN inhalasyon çözeltisi dozunun ayarlanması gerekli değildir. Arformoterol, terapötik bir dozun ardından beklenen doruk plazma konsantrasyonlarından >1.000 kat daha yüksek konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 veya CYP4A9/11 enzimlerini inhibe etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir 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 kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda, arformoterol ile yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sıçanlar ve tavşanlar ile yapılan çalışmalarda, arformoterolün teratojenik olduğu gösterilmiştir. Arformoterol aynı zamanda sıçanlarda yenidoğan ölümlerine ve gelişme geriliğine neden olmuştur.

Diğer beta₂-adrenerjik uyarıcılar gibi arformoterol, uterus kasılmasına engel olabilir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları insanlarda elde edilecek yanıtı her zaman öngörmediğinden, FORBULİN yararları risklerine göre kabul edilebilir olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Arformoterolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında arformoterolün sütle atıldığı gösterilmiştir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden FORBULİN emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları; annenin arformoterol için klinik ihtiyacı ve anne sütüyle beslenen bebek üzerinde arformoterolün veya anne ile ilişkili altta yatan durumun olası olumsuz etkileri ile birlikte düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

10 mg/kg dozlarına kadar oral olarak uygulanan arformoterol sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum dozun yaklaşık 3200 katı).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FORBULİN'in araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmemektedir. FORBULİN kullanımı sırasında baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

FORBULİN inhalasyon çözeltisi ile ilişkili istenmeyen etkilerin diğer beta₂-adrenerjik reseptör agonistleri ile meydana gelebilen istenmeyen etkiler ile benzer olacağı beklenmektedir; anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, sinirlilik, baş ağrısı, titreme, ağız kuruluğu, palpasyon, kas krampları, mide bulantısı, baş dönmesi, yorgunluk, kırıklık, hipokalemi, hiperglisemi, metabolik asidoz ve insomnia.

1456 KOAH hastasının (860 erkek ve 596 kadın, yaşları 34 ile 89 arasında) katıldığı 12 haftalık, plasebo kontrollü 2 çalışmada, 288 hasta günde iki kez uygulanan 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi ile, 293 hasta ise plasebo ile tedavi edilmiştir. Aynı zamanda günde iki kez uygulanan 25 mcg, günde bir kez 50 mcg arformoterol ve günde iki kez 42 mcg salmeterol dozları da değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmada ırk/etnik dağılım 1383 Beyaz, 49 Siyah, 10 Asyalı ve 10 Hispanik ve 4 Diğer ırklardan hastayı içermiştir.

Günde iki kez uygulanan 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi ile %2 veya daha fazla sıklıkta gözlenen (plaseboya göre daha sık gözlenen) istenmeyen etkiler aşağıda verilmiştir.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Göğüs ağrısı, dispne, akciğer rahatsızlıkları (akciğer veya göğüs tıkanıklığı), sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Sırt ağrısı, bacak krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağrı, grip sendromu, periferik ödem

İstenmeyen etki bildiren hasta sayısı ve yüzdesi günde iki kez 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi ile tedavi edilen grupta ve plasebo grubunda sırası ile 202 (%70) ve 219 (%75) olmuştur. İstenmeyen etkilerden 10'u doz ile ilişkili olmuştur: asteni, ateş, bronşit, KOAH, baş ağrısı, kusma, hiperkalemi, lökositoz, sinirlilik ve tremor.

Günde iki kez uygulanan 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi ile %2 oranından daha düşük sıklıkta (plaseboya göre daha sık gözlenen) gözlenen istenmeyen etkiler;

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın/Yaygın: Apse, alerjik reaksiyon, dijitalis intoksikasyonu, ateş, herni, enjeksiyon bölgesi ağrısı, boyun rijiditesi, neoplazm, pelvik ağrı, retroperitoneal hemoraj

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın/Yaygın: Ateroskleroz, atrial flutter, atriyoventriküler blok, konjestif kalp yetmezliği, kalp bloğu, miyokard enfarktüs, QT aralığında uzama, supraventriküler taşikardi, ters T dalgaları

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın/Yaygın: Konstipasyon, gastrit, melena, oral moniliyazis , periodontal apse, rektal hemoraj

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın/Yaygın: Dehidrasyon, ödem, glukoz toleransında azalma, gut, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipoglisemi, hipokalemi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın/Yaygın: Artralji, artrit, kemik rahatsızlığı, romatoid artrit, tendon kontraktürü

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın/Yaygın: Ajitasyon, serebral enfarktüs, ağız çevresinde uyuşukluk (parestezi circumoral), hipokinezi, felç, somnolans, tremor

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın/Yaygın: Akciğer karsinomu, solunum yolu hastalığı, sesin değişmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın/Yaygın: Derinin kuruması, herpes simplex virüsü enfeksiyonu, zona hastalığı, derinin renginin solması, deri hipertrofisi

Göz hastalıkları

Çok yaygın/Yaygın: Anormal görme, glokom

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın/Yaygın: Göğüs neoplazmı, kalsiyum kristalüri, sistit, glikozüri, hematüri, böbrek taşı, noktüri, prostat spesifik antijenlerinin (PSA) yükselmesi, piyüri, idrar yolu hastalıkları, idrar anormalliği

Bu çalışmalarda arformoterol inhalasyon çözeltisi için gözlenen tüm kardiyovasküler istenmeyen etkilerin sıklığı günde iki kez 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi uygulanan grupta % 6,9 oranında, plasebo grubunda %13,3 oranında olmuştur. 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi kullanımıyla sık oranda meydana gelen spesifik kardiyovasküler istenmeyen etkiler gözlenmemiştir (sıklığı ≥ 1 'in üzerinde ve plasebodan fazla olan). KOAH alevlenmelerinin oranı günde iki kez 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi uygulanan grup ve plasebo alan grup arasında karşılaştırılabilir olmuştur, sırasıyla %12,2 ve %15,1 oranında.

Arformoterol inhalasyon çözeltisi, orta ila şiddetli KOAH'lı hastalarda yürütülen 52 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir güvenlik çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, arformoterol inhalasyon çözeltisi ile tedavi edilen hastalar için solunum hastalığı ile ilişkili ölüm riski veya KOAH alevlenmesine bağlı hastaneye yatış riskinin, plasebo ile tedavi edilen hastaların riskinden %40 daha yüksek olmadığını göstermektir. KOAH'lı toplam 841 hastadan (479 erkek ve 361 kadın, 41-94 yaşları arasında) 420 hasta günde iki kez 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi almak üzere ve 421 hasta plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Randomize edilen hastalardan 255'i (%61) arformoterol inhalasyon çözeltisi grubundan ve 211'i (%50) plasebo grubundan bir yıllık tedaviyi tamamlamıştır. Arformoterol inhalasyon çözeltisi ile tedavi edilen KOAH hastalarının plaseboya kıyasla solunum hastalığı ile ilişkili yüksek ölüm riski veya KOAH alevlenmesi ile ilişkili hastaneye yatışta yüksek risk taşımadığını gösteren çalışma hedefine ulaşılmıştır.

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

FORBULİN inhalasyon çözeltisinin aşırı dozda kullanımına bağlı olarak gözlenen belirti ve semptomlar, anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, kalp atım hızı 200 atım/dakika'ya kadar çıkan taşikardi, aritmiler, sinirlilik, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu, palpasyon, kas krampları, mide bulantısı, baş dönmesi, yorgunluk, kırıklık, hipokalemi, hiperglisemi, metabolik asidoz ve insomnia'dır. Diğer tüm inhale sempatomimetik ilaçlarda olduğu gibi FORBULİN inhalasyon çözeltisinin aşırı dozda kullanılması kardiyak arreste ve ölüme yol açabilir.

Doz aşımı durumunda FORBULİN kullanımı derhal kesilmeli, destekleyici ve/veya semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Kardiyoselektif beta blokörlerin kullanılması düşünülebilir, fakat beta₂-adrenerjik blokör kullanımının bronkospazma neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diyalizin aşırı doz FORBULİN kullanımındaki yararı konusunda ilgili bilgi yoktur. Aşırı dozda kullanım durumunda kardiyak monitörizasyon önerilir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta₂ Adrenoseptör Agonistleri

ATC kodu: R03AC

Formoterolün (R, R)-enantiomeri olan arformoterol selektif uzun etkili beta₂-adrenerjik reseptör agonistidir (beta₂-agonist) ve rasemik formoterolden [hem (S,S) hem de (R, R)-enantiomerlerini içermektedir] iki kat daha güçlü etkiye sahiptir. (S, S)-enantiomeri bir beta₂-agonisti olarak (R, R)-enantiomerinden yaklaşık 1000 kat daha az güçlüdür. Beta₂-reseptörleri bronşiyal düz kasta ve beta₁-reseptörleri kalpte en baskın adrenerjik reseptörler olarak tanımlanmasına rağmen, veriler ayrıca beta₂-reseptörlerin insan kalbinde toplam beta-adrenerjik reseptörlerin %10-%50'sini oluşturduğunu belirtmektedir. Bu reseptörlerin kesin fonksiyonu belirlenememiştir, fakat bu reseptörler oldukça selektif beta₂-agonistlerin kardiyak etkilerinin olma olasılığını arttırmaktadır.

Arformoterol de dahil olmak üzere beta₂-adrenoseptör agonist ilaçlarının farmakolojik etkileri en azından kısmen hücre içi adenil siklazin uyarılmasına bağlanabilir. Hücre içi adenil siklaz enzimi adenosin 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.

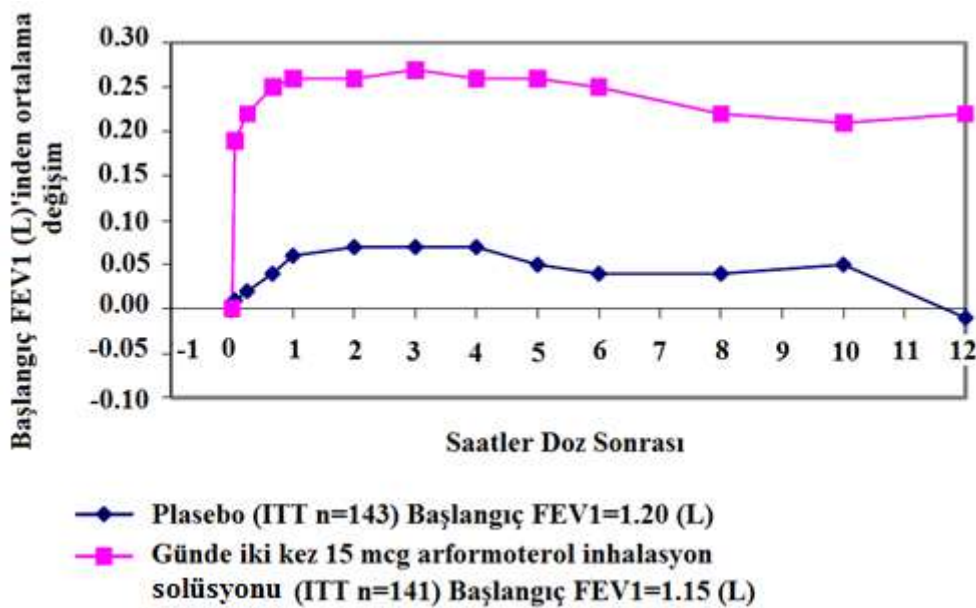
İn vitro testler arformoterolün insan akciğerinden histamin ve lökotrienler gibi mast hücre mediyatörlerinin salınımının inhibitörü olduğunu göstermektedir. Arformoterol ayrıca anestezi uygulanmış deneklerde histamin ile indüklenen plazma albümin ekstrasvazyonunu ve aşırı solunum yolu duyarlılığı olan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

Klinik çalışmalar

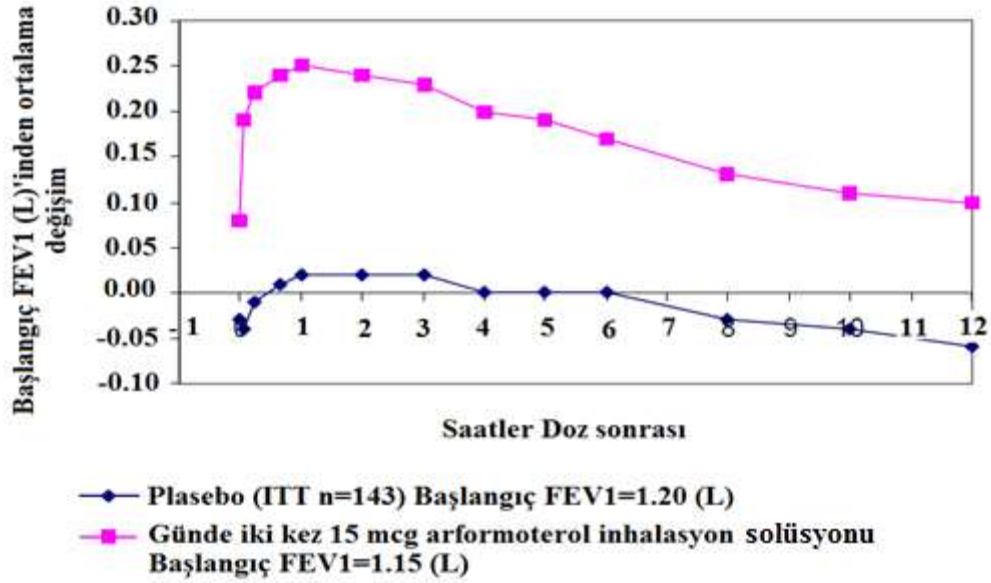
Arformoterol inhalasyon çözeltisi Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen, çift-kör, plasebo ve aktif kontrollü, randomize, çok merkezli, 12 haftalık, birbiriyle aynı olan 2 paralel grup çalışmada (Klinik Çalışma A ve Klinik Çalışma B) değerlendirilmiştir. İki klinik çalışmaya ortalama FEV₁'i 1,3 L (öngörülen değerin %42'si) olan toplam 1456 yetişkin KOAH hastası (yaş aralığı: 34-89; ortalama yaş: 63; cinsiyet: 860 erkek ve 596 kadın) katılmıştır. KOAH tanısı sigara kullanım öyküsü (yılda 15 paketten fazla), yaş (en az 35), spirometri sonuçları (başlangıç FEV₁ değeri öngörülen değerin $\leq$ %65'i ve $>0,7$ L; FEV₁/FVC oranı $\leq$ %70) temel alınarak yapılmıştır. Bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %80'i, 2 aktüasyon inhalasyonu (ölçülü doz inhaler ile uygulanan 180 mcg rasemik albuterol) sonrasında FEV₁'deki %10'luk artış ile tanımlanan bronkodilatör reversibiliteye sahip olmuştur. Her iki çalışmada günde iki kez 15 mcg (288 hasta), günde iki kez 25 mcg (292 hasta) ve günde bir kez 50 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi (293 hasta) uygulaması plasebo (293 kişi) ile karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da salmeterol inhalasyon aerosolü (günde iki kez 42 mcg) aktif komparatör olarak yer almıştır (290 hasta).

Her iki 12 haftalık klinik çalışmada da, günde iki kez uygulanan 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama FEV₁'de yaklaşık %11 oranında, istatistiksel olarak anlamlı değişime yol açmıştır (primer sonlanım noktası).

Günde iki kez uygulanan 25 mcg ve günde bir kez uygulanan 50 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi, günde iki kez 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi uygulaması ile karşılaştırıldığında FEV₁ dahil diğer sonlanım noktalarında ek bir yarar sağlamamıştır. Günde iki kez 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi uygulanan grup ve plasebo grubu için doz uygulamasından 12 saat sonra elde edilen ortalama FEV₁'deki değişimler için Klinik Çalışma A'ya ait Şekil 1 ve 2'ye bakınız. Klinik Çalışma A'dan elde edilen veriler Klinik Çalışma B'den elde edilen sonuçlar ile benzer olmuştur.



Şekil 1: 0. Haftada (1. Gün) Klinik Çalışma A için zamanla FEV₁'deki ortalama değişim



Şekil 2: 12. Haftada Klinik Çalışma A için zamanla FEV₁'de ortalama değişim

Günde iki kez uygulanan 15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisi plasebo ile karşılaştırıldığında doz uygulamasından 12 saat sonra (FEV₁ EAA_{0-12 sa}) bronkodilatasyonu anlamlı oranda iyileştirmiştir. Bu iyileşme 12 haftalık tedavi boyunca devam etmiştir.

15 mcg arformoterol inhalasyon çözeltisinin ilk dozunun uygulamasını takiben, bronkodilatasyonun başlaması için geçen ortalama zaman, FEV₁'deki %15 artış oranı ile tanımlandığında, 6,7 dakika olmuştur. FEV₁'deki %12 ve 200 mL artış olarak tanımlandığında, bronkodilatasyonun başlangıç zamanı, doz uygulamasından 20 dakika sonra olmuştur. Pik bronkodilatör etki, genel olarak doz uygulamasından sonraki 1-3 saat içerisinde görülmüştür. Her iki klinik çalışmada da arformoterol inhalasyon çözeltisi plasebo ile karşılaştırıldığında, arformoterol inhalasyon çözeltisi ile tedavi edilen hastalarda pik ekspiratuvar akış hızında, ilave ipratropium ve kurtarıcı albuterol kullanımında iyileşmeler meydana gelmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler:

Arformoterolün farmakokinetiği, önerilen terapötik dozunun ve 96 mcg'a kadar olan dozlarının nebulizasyonunu takiben sağlıklı kişilerde, yaşlılarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde ve KOAH hastalarında araştırılmıştır.

Emilim:

14 gün boyunca 12 saatte bir 15 mcg arformoterol uygulanan KOAH hastalarında, ortalama kararlı durum (R, R)-formoterol pik plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-12 sa}) sırası ile 4,3 pg/ml ve 34,5 pg·sa/ml olmuştur. Ortalama kararlı durum (R, R)-formoterol pik plazma konsantrasyon zamanı (t_{maks}) ilaç uygulamasından yaklaşık 1,5 saat sonra gözlenmiştir.

KOAH hastaları ile gerçekleştirilen bir çapraz geçiş çalışmasında, 15 mcg inhalasyon çözeltisi, 12 mcg ve 24 mcg formoterol fumarat dihidrat inhalasyon tozu 2 hafta süresince günde iki kez uygulanmıştır, her üç tedavide de plazma (R, R)-formoterol plazma konsantrasyonu temelinde birikim indeksi yaklaşık 2,5 olmuştur. 15 mcg arformoterol tartarat inhalasyon çözeltisi ve 12 mcg formoterol fumarat inhalasyon tozu uygulamasını takiben kararlı durumda, (R, R)-formoterole sistemik maruziyetin geometrik ortalaması ($EAA_{0-12\text{ sa}}$) sırasıyla 39,33 pg·sa/ml ve 33,93 pg·sa/ml iken (oran 1,16; %90 GA 1, 1,35) C_{maks} 'ın geometrik ortalaması sırasıyla 4,3 pg/ml ve 4,75 pg/ml olmuştur (oran 0,91; %90 GA 0,76, 1,09).

Astım hastaları ile gerçekleştirilen bir çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası aktif kömür uygulaması ile 50 mcg arformoterol tedavisi, tek başına 50 mcg arformoterol tedavisi ile karşılaştırıldığında (R, R)-formoterol $EAA_{0-6\text{ sa}}$ 'da %27 oranında ve C_{maks} 'ta %23 oranında ortalama düşüşe yol açmıştır. Bu veriler sistemik ilaç maruziyetinin önemli bir kısmının pulmoner absorpsiyon ile olduğunu göstermektedir.

Dağılım:

İn vitro çalışmalarda 0,25, 0,5 ve 1 ng/mL konsantrasyonlarında radyoaktif olarak işaretlenmiş arformoterol, insan plazma proteinlerine %52-65 oranında bağlanmıştır. Plazma protein bağlanma oranının değerlendirilmesi için kullanılan arformoterol konsantrasyonları çoklu doz 50 mcg arformoterol inhalasyonunu takiben plazmada elde edilenden daha fazla olmuştur.

Biyotransformasyon:

Hepatositler ve karaciğer mikrozomları ile gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda arformoterolün direkt konjugasyon (glukuronidasyon) ile metabolize olduğu ve bu süreci bir başka yol olan O-demetilasyonun izlediği gösterilmiştir. *İn vitro* arformoterol glukuronidasyonunu en az 5 insan üridin difosfoglukuronoziltransferaz (UGT) izoenzimi katalize etmektedir. İki sitokrom P450 izoenzimi (CYP2D6 ve CYP2C19) arformoterolün O-demetilasyonunu katalize eder.

8 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilen bir çalışmada radyoaktif olarak işaretlenmiş 35 mcg oral arformoterol uygulamasını takiben arformoterol tamamen metabolize olmuştur. Glukuronik asit ile arformoterolün direkt konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. Plazma veya idrarda ilaç ile ilişkili maddenin birçoğu arformoterolün glukuronid veya sülfat konjugatları formunda saptanmıştır. O-desmetilasyon ve O-desmetil metabolit konjugatları idrarda ve dışkıda dozun %17'sinden azı olarak atılan minör metabolitler olmuştur.

Eliminasyon:

8 sağlıklı gönüllü birey ile gerçekleştirilen bir çalışmada radyoaktif olarak işaretlenmiş oral arformoterol uygulamasından sonra, 48 saat içerisinde total radyoaktivitenin %63'ü idrarda, %11'i dışkıda atılmıştır. Total radyoaktif dozun %89'unun %67'si idrarda, %22'si dışkıda olacak şekilde 14 günde atılmıştır. Dozun yaklaşık %1'i 14 gün sonunda değişmemiş arformoterol olarak atılmıştır. Renal klerens değişmemiş arformoterol için 8,9 L/sa olmuştur.

14 gün boyunca günde iki kez 15 mcg inhale arformoterol uygulanan KOAH hastalarında, arformoterolün terminal yarı ömrü 26 saat olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

KOAH hastalarında 2 hafta süresince günde iki kez 5 mcg, 15 mcg ve 25 mcg dozlarında veya 2 hafta süresince günde bir kez 15 mcg, 25 mcg veya 50 mcg dozlarında arformoterol uygulamasını takiben (R, R)-formoterole sistemik maruziyet doğrusal artış göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan 24 gönüllüde böbrek hastalığının arformoterol farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllüler ile böbrek yetmezliği olan gönüllülerde arformoterole sistemik maruziyet (EAA ve C_{maks}) benzer bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan 24 gönüllüde arformoterolün farmakokinetik profili değerlendirilmiştir. Demografik olarak eşleştirilen 16 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde arformoterole sistemik maruziyet (C_{maks} ve EAA) 1,3'ten 2,4 katına artmıştır. İlaça maruz kalma ve karaciğer yetmezliği şiddeti arasında net bir ilişki gözlenmemiştir.

Pediyatrik:

Arformoterolün farmakokinetiği pediyatriklerde çalışılmamıştır.

Geriatrik:

Arformoterolün farmakokinetik profili, 65 yaş ve üzeri 24 kişi ile vücut ağırlığı ve cinsiyet olarak eşleştirilen 18-45 yaş arası 24 kişi arasında karşılaştırılmıştır. İki grup karşılaştırıldığında sistemik maruziyette (EAA ve C_{maks}) anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği analizi cinsiyetin arformoterol farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

İrk:

Popülasyon farmakokinetiği analizi ve sağlıklı gönüllü bireylerden elde edilen veriler kullanılarak ırkın arformoterol farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İrkin arformoterolün farmakokinetik profili üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye neden olmadığı gösterilmiştir.

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 dışı farelerde uterus 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 dışı sıçanlarda tiroid bezi hücre adenom ve karsinomların insidansında istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur (EAA maruziyeti, yetişkinler için önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 130 katı'dır). 40 mcg/kg inhalasyon dozunda tümör bulgularına rastlanmamıştır (EAA maruziyeti yetişkinler için önerilen günlük maksimum inhalasyon dozu 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

Sodyum klorür
Sitrik asit anhidrus
Sodyum sitrat dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

2° ila 8°C arasında buzdolabında 18 ay
25°C altındaki oda sıcaklığında 6 haftaya kadar.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arasında buzdolabında, koruyucu folyo poşette saklayınız.
25°C altındaki oda sıcaklığında 6 haftaya kadar saklayınız.
Direkt gün ışığından koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 60 adet 2 mL'lik düşük yoğunluklu polietilen tek dozluk flakon şeklinde kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

FORBULİN 15 mcg/2 mL Nebülizasyon Çözeltisi renksiz olmalıdır. Renksiz değilse FORBULİN atılmalıdır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 481 61 11

e-mail: info@neutecinhaler.com

8 RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/348

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

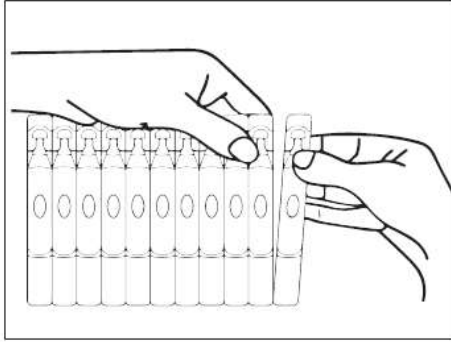
İlk ruhsat tarihi: 10.09.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

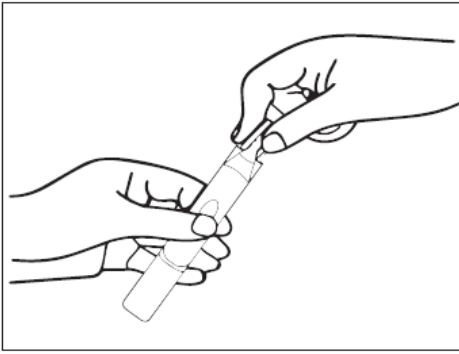
Uygulama Talimatı

1. Nebülizatörü, imalatçısının ya da hekimin talimatları doğrultusunda kullanıma hazırlayınız.
2. Tek dozluk bir flakonu şeritten koparınız.



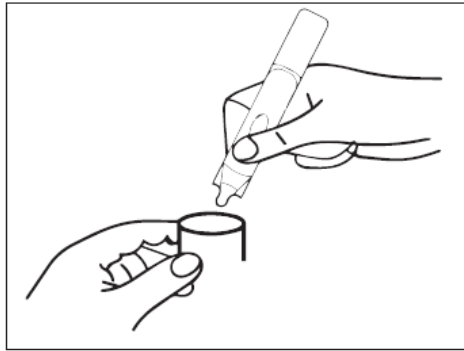
Şekil 1

3. Tek dozluk flakonu, uç kısmını sertçe bükerek açınız.



Şekil 2

4. Tek dozluk flakonun içeriğini, nebülizatörün rezervuarına (depo kısmına) sıkarak boşaltınız.



Şekil 3

5. Nebülizatörün parçalarını birleştirip, önerildiği şekilde inhale ediniz
6. Kullandıktan sonra, rezervuarda kalmış olabilecek çözeltisi atınız ve nebülizatörü, imalatçısının talimatları doğrultusunda temizleyiniz.

Tek dozluk flakonlar koruyucu madde içermediğinden, mikroplarla bulaşmayı önlemek amacıyla, flakonun açıldıktan hemen sonra kullanılması ve her uygulamada yeni bir flakonun açılması önem taşımaktadır. Kısmen kullanılmış, açılmış veya hasar görmüş tek dozluk flakonlar atılmalıdır.