

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOTECORT 20 mcg / 50 mcg aerosol inhalasyonu, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her ölçülü doz (puf) içeriği;

İpratropium bromür 20 mcg

Fenoterol Hidrobromür 50 mcg

Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhaler

Plastik aktivatör takılı dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NOTECORT, bronşiyal astım ve özellikle amfizem ile birlikte veya tek başına kronik bronşit gibi geri dönüşümlü hava akımı kısıtlanması ile seyreden kronik obstrüktif havayolu hastalıklarındaki semptomların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan bir bronkodilatördür. Bronşiyal astımı ve steroide duyarlı kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan kişilerde, eş-zamanlı antienflamatuar tedavi düşünülmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi

Dozaj bireysel gereksinim doğrultusunda ayarlanmalıdır. Başka türlü reçete edilmediği takdirde, erişkinler ve 6 yaşından büyük çocuklar için aşağıdaki dozlar önerilir:

Akut astım atakları

Çoğu durumda semptomların hızla düzelmesi için 2 ölçülü doz (puf) yeterlidir. Daha ağır durumlarda, eğer 5 dakika sonra solumada belirgin bir düzelme yoksa, 2 puf daha alınabilir.

Eğer atak 4 puf ile düzelmediyse, daha fazla pufa ihtiyaç olabilir. Böyle durumlarda hastalar derhal doktorlarına ya da en yakın hastaneye başvurmalıdır.

Aralıklı ve uzun dönemli tedavi:

NOTECORT astımda yalnızca "ihtiyaç duyulan zaman" temelinde kullanılmalıdır.

Her uygulamada 1-2 puf olmak üzere, günde en fazla 8 pufa kadar (ortalama günde 3 kez 1-2 puf).

NOTECORT çocuklarda sadece doktor tavsiyesiyle ve bir erişkinin gözetimi altında kullanılmalıdır.

Tedavinin başarıyla uygulanabilmesi için, hastalara ölçülü doz aerosolün doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir (kullanma talimatına bakınız).

Uygulama şekli:

NOTECORT, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon sırasında hastalar tercihen oturmalı veya ayakta durmalıdır. Aerosol inhaler dik konumda kullanım için tasarlanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: NOTECORT 6 yaşından büyük çocuklar tarafından kullanılabilir.

Geriatrik popülasyon: Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NOTECORT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İpratropium bromür, fenoterol hidrobromür ya da atropin benzeri maddelere karşı veya ilacın herhangi başka bir bileşenine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati ya da taşiaritmisi olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut, hızla kötüleşen dispne (solunum zorluğu) durumunda hemen bir doktora danışılması gereklidir.

Uzun süreli kullanım:

- Bronşiyal astımlı hastalarda NOTECORT yalnızca "ihtiyaç duyulan zaman" temelinde kullanılmalıdır. Hafif KOAH hastalarında ihtiyaca göre (semptomlara bağlı) tedavi, düzenli kullanıma tercih edilebilir.
- Bronşiyal astım ve steroide duyarlı KOAH hastalarında, havayollarındaki enflamasyonu kontrol altına almak ve hastalığın ağırlaşmasını önlemek için, antienflamatuar tedavi eklenmesi ya da bunun arttırılması düşünülmelidir.

Bronşiyal obstrüksiyon semptomlarını kontrol altına almak için, NOTECORT gibi beta₂-agonist içeren ürünlerin düzenli bir şekilde giderek artan miktarlarda kullanılması, hastalık kontrolünün azalmakta olduğuna işaret edebilir. Eğer bronşiyal obstrüksiyon ağırlaşıyorsa, tek önlem olarak, NOTECORT gibi beta₂-agonist içeren ürünlerin önerilen dozun üzerinde uzun süreler boyunca kullanılmasının arttırılması ve antienflamatuar tedavisinin yetersiz kalması uygun değildir ve bu durumun hastalıkta ağır komplikasyon meydana gelme riskini arttırdığı hatta ölümle sonuçlanabildiği görülmüştür. Bu durumda, hastalık kontrolünde yaşamı tehdit edici nitelikte olası bir ağırlaşmanın engellenmesi amacıyla, hastanın tedavi planı ve özellikle de inhale kortikosteroidlerle antienflamatuar tedavinin uygunluğu yeniden gözden geçirilmelidir.

Kortikosteroidlerle eş zamanlı olarak kullanıldığında hipokalemiyi arttırdığı gözlemlenmiştir.

Diğer semptomimetik bronkodilatörler, NOTECORT ile birlikte ancak tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır.

NOTECORT aşağıdaki durumlarda, özellikle önerilenden daha yüksek dozların uygulanması söz konusu olduğunda, yalnızca dikkatli bir risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır: Yeterince kontrol altında olmayan diabetes mellitus, yakınarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, miyokardit, şiddetli organsal kalp veya damar hastalıkları, hipertiroidizm, feokromositoma.

NOTECORT hiperglisemiye neden olabilir. Bu nedenle diabetes mellitus hastalarında dikkatle kullanılmalı ve kan şekeri gözetim altında tutulmalıdır.

NOTECORT dahil, semptomimetik ilaçlarla kardiyovasküler etkiler görülebilir. Pazarlama sonrası dönem verilerinde ve yayınlanmış literatürde seyrek olgular halinde, beta agonistlerle ilişkili miyokard iskemisi olayları vardır. NOTECORT almakta olan ve altta yatan ağır kalp hastalığı (örn. iskemik kalp hastalığı, aritmi, ya da şiddetli kalp yetmezliği) olan hastalar,

göğüs ağrısı veya ağırlaşan kalp hastalığının başka semptomları ortaya çıktığında doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomların değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır, çünkü bunların her ikisi de hem respiratuar hem de kardiyak kökenli olabilirler.

Beta₂-agonist tedavisi, potansiyel olarak ağır bir hipokalemi ile sonuçlanabilir.

NOTECORT, dar-açılı glokoma karşı predispoze olan ya da önceden üriner kanal çıkış obstrüksiyonu (örn. prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu) bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aerosol şeklindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile birlikte göze temas ettiğinde oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında yükselme, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole raporlar vardır. Bu nedenle hastalara, NOTECORT'un doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalar, ilacın göze kaçmaması için dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Konjonktivada konjesyon ve korneada ödem sonucu gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde görülürse, miyotik damlalar ile tedaviye başlanmalı ve hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır.

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozuklukları gelişmesine daha meyilli olabilirler.

NOTECORT uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir; bu şekilde nadiren ürtiker, anjiyo-ödem, deri döküntüleri, bronkospazm, orofarenjiyal ödem ve anafilaksi vakaları görülmüştür. Böyle bir durumda ilaca son verilmeli ve derhal bir doktora başvurulmalıdır.

NOTECORT kullanımı, klinik dışı madde kötüye kullanımı için yapılan testlerde, örn. atletik performansın yükseltilmesi (doping) kapsamında, fenoterol için pozitif sonuçlara yol açabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer beta-adrenerjikler ve antikolinerjikler ve ksantin türevleri (teofilin gibi), bronkodilatör etkiyi arttırabilir. Diğer betamimetiklerin, sistemik dolaşıma geçen antikolinerjiklerin ve ksantin türevlerinin birlikte uygulanması (örn. teofilin) advers reaksiyonları arttırabilir.

Adrenerjik beta₂-agonistler ile birlikte göze temas ettiğinde oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında yükselme, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole raporlar vardır.

Beta-blokerler ile birlikte eş-zamanlı uygulama esnasında, bronkodilatör etkide potansiyel olarak ciddi bir azalma ortaya çıkabilir.

Beta-agonistlerin indüklediği hipokalemi, ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretikler ile yapılan eş-zamanlı tedavi ile artabilir. Bu durum özellikle şiddetli havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Hipokalemi, digoksin verilen hastalarda aritmilere karşı duyarlılığı arttırabilir. Ayrıca hipoksi, hipokaleminin kalp ritmi üzerindeki etkilerini şiddetlendirebilir. Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda beta₂-agonist içeren tıbbi ürünler dikkatle uygulanmalıdır, çünkü beta-adrenerjik agonistlerin aktiviteleri artabilir.

Halotan, trikloroetilen ve enfluran gibi halojenli hidrokarbon anestetiklerinin inhalasyonu, beta-agonistlerin kardiyovasküler etkilerine karşı duyarlılığı arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3).İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Klinik öncesi verilerde ve insanlardaki deneyimlerde, fenoterol ya da iprotropium için gebelikte advers etki gösterdikleri yönünde bir bilgi bulunmamaktadır. İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromürün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Özellikle ilk üç ay içerisinde, gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili olağan önlemlere uyulmalıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. NOTECORT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Fenoterolün uterus kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alınmalıdır. Titreme, taşıkardi, kan-şeker düzeyi değişimleri, hipokalemi gibi olumsuz etkiler yaratabilir.

Laktasyon dönemi

Klinik öncesin çalışmalarda fenoterol hidrobromürün süte geçtiği gösterilmiştir. İpratropiumun süte geçip geçmediği bilinmemektedir, ama ipratropiumun, özellikle de inhalasyon yoluyla alındığında, bebekte önemli düzeylere ulaşabilme olasılığı çok uzaktır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bebeğini emziren bir anneye NOTECORT verilirken dikkatli olunması gerekir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonu için fertilite konusunda veri bulunmamaktadır. Tekil bileşenler olan ipratropium bromür ve fenoterol hidrobromür ile

yürütülen klinik öncesi çalışmalarda fertilité üzerinde advers etki görülmemiştir (Bkz. Toksikoloji Bölümü).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

Ancak hastalar, NOTECORT tedavisi sırasında baş dönmesi, tremor, akomodasyon bozukluğu, midriyazis ve bulanık görme gibi istenmeyen etkiler geçirebilecekleri konusunda uyarılmalıdır. Bu nedenle, araba kullanırken ya da makine işletirken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Eğer hastalarda yukarıda sözü edilen yan etkiler ortaya çıkarsa, araba kullanma ya da makine işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Listelenen istenmeyen etkilerin birçoğu NOTECORT'un antikolinergik ve beta-adrenergik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, NOTECORT lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalarda ve ilacın onay sonrası kullanım dönemindeki farmakovijilans çalışmalarında elde edilen verilerden tanımlanmıştır.

Klinik araştırmalarda en sık bildirilen yan etkiler öksürük, ağız kuruluğu, baş ağrısı, tremor, farenjit, bulantı, baş dönmesi, disfoni, taşikardi, palpitasyonlar, kusma, sistolik kan basıncında yükselme ve sinirlilik haliydi.

Listelenen yan etkilerin sıklık oranları aşağıdaki gibidir:

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 : Anafilaktik reaksiyon*, aşırı duyarlılık*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek : Hipokalemi*
Çok seyrek : Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Kaygı
Seyrek : Ajitasyon, mental bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Baş ağrısı, tremor, baş dönmesi
Bilinmiyor : Hiperaktivite

Göz hastalıkları

Seyrek : Glokom*, göz içi basıncında artış*, akomodasyon bozukluğu*,
midriyazis*, bulanık görme*, göz ağrısı*, kornea ödemi*, konjonktival
hiperemi*, haleler görme*

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Taşikardi (kalp hızında artış), palpasyonlar
Seyrek : Aritmi, atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi*, miyokard
iskemisi*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Öksürük
Yaygın olmayan : Farenjit, disfoni
Seyrek : Bronkospazm, boğazda irritasyon, farenjiyal ödem, laringospazm,
paradoks bronkospazm*, boğaz kuruluğu*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Kusma, bulantı, ağız kuruluğu
Seyrek : Stomatit, glossit, gastrointestinal motilite bozukluğu**, diyare,
konstipasyon*, ağızda ödem*, midede yanma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Seyrek : Ürtiker, döküntü, pruritus, anjiyoödem*, hiperhidroz*, peteşi

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek : Kaslarda zayıflık, kas spazmları, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek : İdrar retansiyonu

Araştırmalar

Yaygın olmayan : Sistolik kan basıncında artış

Seyrek : Diyastolik kan basıncında azalma, trombositopeni

* Seçilen NOTECORT klinik araştırmalarının hiçbirinde gözlenmemiş olan yan etkiler. Tahmini hesaplama, AB KÜB Kılavuzu doğrultusunda tedavi edilen toplam hasta sayısından hesaplanan %95 güven aralığının üst sınırı temelinde yapılmıştır ($3/4968 = 0.00060$, “seyrek” kategorisine karşılık geliyor).

**Özellikle kistik fibrozis hastalarında inhale edilen antikolinerjikler ile yapılan tedavide daha sık gastroentestinal motilite bozuklukları meydana gelebilir

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 bildirimeleri 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

Doz aşımının oluşturduğu etkilerin öncelikle fenoterole bağlı olması beklenmektedir.

Doz aşımında beklenen semptomlar, aşırı beta-adrenerjik uyarının yol açtığı semptomlardır; en belirgin olanları taşikardi, palpasyon, tremor, hipokalemi, hiperglisemi, hipertansiyon, hipotansiyon, nabız basıncının genişlemesi, anjinal ağrı, aritmiler ve yüz-boyun bölgesinde kızarıklığıdır.

İpratropium bromür doz aşımından beklenen semptomlar (ağız kuruluğu, görsel akomodasyon bozukluğu gibi), inhale iprotropiumun sistemik temasının çok düşük olması nedeniyle hafif niteliktedir.

Sedatifler ve trankilizanlar verilir; ağır vakalarda yoğun bakım tedavisi uygulanır.

Beta-reseptör blokerleri, tercihen beta1-selektif olanları, spesifik antidotlar olarak uygundur; ancak, bronşiyal obstrüksiyonda muhtemel bir artış dikkate alınmalıdır ve doz, bronşiyal astımı veya KOAH'ı olan hastalarda dikkatle uyarlanmalıdır; çünkü fatal olabilen ağır bir bronkospazmı presipite etme riski söz konusudur. Hipokalemi için serum potasyum oranı kontrol edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Fenoterol ve obstrüktif akciğer hastalığı için diğer tıbbi ürünler

ATC kodu: R03AL01

Astımlı çocuklar ile erişkin astım ve KOAH hastaları üzerinde yürütülen, HFA (hidrofloroalkan) formülasyonu ile CFC (kloroflorokarbon) formülasyonunun karşılaştırıldığı, 3 aya kadar tedavi süresi olan araştırmalarda, iki formülasyonun terapötik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

NOTECORT iki etkin bronkodilatör bileşen içermektedir; antikolinergik etki gösteren ipratropium bromür ve bir beta adrenerjik ajan olan fenoterol hidrobromür.

İpratropium bromür, antikolinergik (parasempatolitik) özellikleri olan bir kuaterner amonyum bileşimidir. Klinik öncesi çalışmalarda, vagus sinirinden salıverilen transmitter ajan olan asetilkolinin etkilerini antagonize ederek, bu sinir aracılığıyla gerçekleşen refleksleri inhibe etmiştir. Antikolinergikler, asetilkolinin bronş düz kaslarındaki muskarinik reseptörlerle etkileşimi sonucu meydana gelen hücre içi Ca^{++} artışlarını önlerler. Ca^{++} salıverilmesine, IP3 (inozitol trifosfat) ve DAG (diasilgliserol)'den oluşan ikinci ulak sistemi aracılık etmektedir.

İpratropium bromür inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak lokal ve bölgeye özgü bir etkidir ve sistemik yapıda değildir.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda elde edilen veriler ipratropium bromürün, havayolları mukus sekresyonu, mukosilyer klerens ya da gaz alış verişi üzerinde hiçbir zararlı etkisi olmadığını göstermektedir.

Fenoterol hidrobromür, terapötik doz aralığında beta₂ reseptörleri seçici olarak stimüle eden, direkt etkili bir semptomimetik ajandır. Beta₁ reseptörlerin stimülasyonu, daha yüksek bir doz aralığında gerçekleşir (örn. tokoliz işleminde uygulanan gibi). Beta₂ reseptörlerin bağlanması, uyarıcı bir Gs proteini aracılığıyla adenil siklazı aktive eder.

cAMP'deki artış protein kinaz A'yı aktive eder ve bu madde daha sonra düz kas hücrelerindeki hedef proteinleri fosforile eder. Bu olay sırasıyla, miyozin hafif zincirli kinazın fosforilasyonuna, fosfatidil inozitol, fosfoinozitol hidrolizinin inhibisyonuna ve geniş bantlı, kalsiyum aktivasyonlu potasyum kanallarının açılmasına öncülük eder.

Fenoterol hidrobromür bronşiyal ve vasküler düz kası gevşetir ve histamin, metakolin, soğuk hava ve allerjen (erken yanıt) gibi bronkokonstriksiyon yapıcı uyarılara karşı korur. Akut uygulamadan sonra, mast hücrelerinden bronkokonstriktör ve proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı inhibe edilir. Ayrıca fenoterol dozları (0.6 mg) uygulamasından sonra mukosilyer klereste artış olduğu da gösterilmiştir.

Daha sık olarak oral yolla, bundan da daha sık olarak intravenöz yolla elde edilen yüksek plazma konsantrasyonlarında uterus motilitesini inhibe eder. Yüksek dozlarda aynı zamanda metabolik etkiler de gözlenir; lipoliz, glikojenoliz, hiperglisemi ve hipokalemi. Hipokalemiye, esas olarak iskelet kası içine K⁺ alımının artışı neden olmaktadır.

Kalp hızı ve kontraktilesinde artış gibi, kalp üzerindeki beta adrenerjik etkilere, fenoterolün vasküler etkileri, kardiyak beta₂ reseptörlerin stimülasyonu ve supratherapötik dozlarda beta₁ reseptörlerin stimülasyonu yol açmaktadır. Diğer beta adrenerjik ajanlarla olduğu gibi, QTc uzamaları bildirilmiştir. Fenoterol aerosol için bu etkiler diğerlerine göre çok daha belirgin olmuş ve önerilenden daha yüksek dozlarda gözlenmiştir. Ancak nebulizatörler ile uygulamadan sonra (tek dozluk flakonlar, inhalasyon solüsyonu) sistemik temas, önerilen aerosol dozlarıyla olandan daha fazla olabilir. Bu durumun klinikteki önemi belirlenmemiştir. Tremor beta agonistlerin daha sık gözlenen bir etkisidir. Bronş düz kası üzerindeki etkilerinden farklı olarak, beta agonistlerin sistemik etkilerine karşı tolerans gelişmesi söz konusudur.

Bu iki etkin bileşenin birlikte kullanılması, farklı farmakolojik mekanizma bölgelerini etkileyerek bronşları dilate eder. Böylelikle bu iki etkin madde, bronş kasları üzerindeki spazmolitik etkilerini gösterirken birbirlerini bütünlerler ve solunum yolunda konstriksiyon ile seyreden bronkopulmoner hastalıklar alanında geniş bir kullanım imkanı sağlarlar. Bu

bütünleyici etki, arzu edilen aktivitenin elde edilmesi için, sadece çok küçük bir oranda beta adrenerjik bileşene ihtiyaç duyulmasını sağlar; böylelikle her hastaya uygun, advers etkilerin minimum olduğu bireysel dozaj uygulamasını kolaylaştırır.

Astım ve KOAH hastalarında yürütülen çalışmalarda, ipratropium ya da fenoterol bileşenlerine kıyasla daha iyi etkinlik gösterdiği ortaya konulmuştur. Kümülatif doz-yanıt çalışmalarında ipratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonunun, ipratropium olmaksızın uygulanan fenoterol dozunun iki katı ölçüsünde etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği, iki çalışma ile (biri astım hastalarında diğeri KOAH hastalarında) gösterilmiştir.

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonunu akut bronkokonstriksiyon durumunda uygulamadan kısa bir süre sonra etki gösterir ve bu nedenle aynı zamanda akut astım ataklarının tedavisi için de uygundur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonunun terapötik etkisi, hava yolları içinde bir lokal aktivite sonucunda ortaya çıkar. Bu nedenle, bronkodilatasyonun farmakodinamisi, ürünün etkin bileşenlerinin farmakokinetik özellikleriyle ilişkili değildir.

İnhalasyondan sonra, formülasyona, inhalasyon tekniğine ve cihaza bağlı olarak, dozun %10 ile 39'u genellikle akciğerlerde tutulur; alınan dozun geri kalan bölümü ise ağızlık parçası, ağız ve solunum yolunun üst tarafında (orofarinks) tutulur. HFA 134a ya da CFC propellanı ile ölçülü doz aerosol inhalasyonundan sonra, solunum yolunda benzer miktarlarda doz tutulmaktadır. Akciğerlerde tutulan doz bölümü hızla dolaşıma katılır (dakikalar içinde). Orofarinkste tutulan etkin madde yavaşça yutulur ve gastrointestinal kanala geçer. Bu nedenle sistemik temas, hem oral hem de akciğerdeki biyoyararlanımın bir fonksiyonudur.

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromürün HFA 134a ya da CFC propellanı ile inhalasyonundan sonra her iki etkin bileşen için 24 saat boyunca benzer bir kümülatif renal ekskresyon belirlenmiştir. HFA 134a ve klasik CFC formülasyonu biyoeşdeğer kabul edilebilir.

Her iki bileşenin de kombinasyon halindeki farmakokinetiklerinin, tekil maddelerin farmakokinetik özelliklerinden daha farklı olduğu yönünde bir veri bulunmamaktadır.

Fenoterol hidrobromür

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra, serbest fenoterol ve konjuge fenoterol, kümülatif 24 saatlik idrarda, uygulanan dozun yaklaşık %15 ve %27'si civarındadır. Aerosol yoluyla inhalasyondan sonra, 24 saatlik idrarda inhale edilen dozun yaklaşık %1'i bulunur. Bu veriler temelinde, inhale edilen fenoterol hidrobromür dozlarının sistemik biyoyararlanımının %7 olduğu tahmin edilmektedir.

Dağılım:

Fenoterolün dispozisyonunu açıklayan kinetik parametreler, i.v. uygulamadan sonraki plazma konsantrasyonlarından hesaplanmıştır. İntravenöz uygulamadan sonra, plazma konsantrasyon-zaman profilleri, terminal yarı-ömrün yaklaşık 3 saat olduğu, 3 kompartmanlı bir model ile açıklanabilir. Bu 3 kompartmanlı modelde, kararlı durumdaki fenoterolün görünür dağılım hacmi (Vdss) yaklaşık 189 L'dir (≈ 2.7 L/kg).

İlacın %40 civarı plazma proteinlerine bağlıdır.

Sıçanlardaki klinik öncesi çalışmalarda fenoterol ve metabolitlerinin kan-beyin bariyerini geçemedikleri açığa çıkarılmıştır.

Biyotransformasyon:

Yutulmuş bolum başlıca sülfat konjüгатlarına metabolize olur. Oral uygulama sonrasındaki mutlak biyoyararlanım düşüktür (%1.5 dolayında).

Eliminasyon:

Fenoterolün total klerensi 1.8 L/dk ve renal klerensi 0.27 L/dk'dır.

Bir ekskresyon balans çalışmasında intravenöz uygulamadan sonra, ilaca bağlı radyoaktivitenin (ana bileşikler ve bütün metabolitler dahil olmak üzere) kümülatif renal ekskresyonu (2 gün) dozun %65'ini oluşturmuştur, ve feçes ile atılan total radyoaktivite dozun %14.8'ini oluşturmuştur. Oral uygulamadan sonra 48 saat içerisinde idrarla atılan total radyoaktivite dozun yaklaşık %39'u ve feçes ile atılan total radyoaktivite dozun %40.2'si olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

İpratropium bromür

Emilim:

İpratropiumun (ana bileşik) kümülatif renal ekskresyonu (0-24 saat), intravenöz uygulanan dozun yaklaşık %46'sı, oral verilen dozun %1'inden azı, ve aerosol yoluyla inhale edilen dozun yaklaşık %3 ile 13'u olmuştur. Bu veriler temelinde, oral ve inhale ipratropium bromür dozlarının sistemik biyoyararlanımlarının, sırasıyla %2 ve %7-28 olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum dikkate alındığında, ipratropium bromür dozunun yutulan bölümü sistemik temasa önemli bir katkıda bulunmamaktadır.

Dağılım:

İpratropiumun dispozisyonunu açıklayan kinetik parametreler, i.v. uygulamadan sonraki plazma konsantrasyonlarından hesaplanmıştır. Plazma konsantrasyonlarında hızlı bir bifazik azalma gözlenir. Kararlı durumdaki görünür dağılım hacmi (Vdss) yaklaşık 176 L'dir (≈ 2.4 L/kg). İlacın plazma proteinlerine bağlanması minimaldir (%20'den düşük). Sıçanlar ve köpeklerdeki klinik öncesi çalışmalarda katerner amin ipratropiumun kan-beyin bariyerini geçmediği açığa çıkarılmıştır.

Biyotransformasyon:

İntravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %60'ı, muhtemelen başlıca karaciğerde olmak üzere, oksidasyon yoluyla metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Terminal eliminasyon fazındaki yarı-ömür yaklaşık 1.6 saattir.

İpratropiumun total klerensi 2.3 L/dk ve renal klerensi 0.9 L/dk'dır.

Bir ekskresyon balans çalışmasında, ilaca bağlı radyoaktivitenin (ana bileşikler ve bütün metabolitler dahil olmak üzere) kümülatif renal ekskresyonu (6 gün), intravenöz uygulamadan sonra %72.1, oral uygulamadan sonra %9.3 ve inhalasyondan sonra %3.2 olmuştur. Feçes ile atılan total radyoaktivite, intravenöz uygulamadan sonra %6.3, oral uygulamadan sonra %88.5 ve inhalasyondan sonra %69.4 olmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra ilaca bağlı radyoaktivitenin ekskresyonuyla ilgili olarak, ekskresyon başlıca böbrek yoluyla olmaktadır. İlaça bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve metabolitler) eliminasyon yarı-ömrü 3.6 saattir.

İdrardaki temel metabolitlerin muskarinik reseptöre bağlanmaları ihmal edilebilir düzeydedir ve bu metabolitlerin etkili olmadıkları kabul edilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Hastalardaki karakteristik özelliklere ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonu ile yapılan tekrarlı-doza toksisite çalışmalarında, HFA formülasyonu ve klasik CFC formülasyonunun toksikolojik profillerinin benzer olduğu gösterilmiştir.

Fare ve sıçanlarda ipratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonu ile 1/2.5 oranında (ipratropium bromür/fenoterol hidrobromür) yürütülen tek-doza toksisite çalışmalarında oral, intravenöz ve inhalasyon yoluyla uygulamadan sonra, akut toksisitenin nadir olarak görüldüğü açığa çıkarılmıştır. Tekil bileşenler arasında kıyaslama yapıldığında, kombinasyonun LD₅₀ değerlerinin fenoterol hidrobromürden çok ipratropium bromür bileşeni tarafından belirlendiği görülmüş ve herhangi bir potansiyalizasyon göstergesi bulunmamıştır.

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonu ile tekrarlı doza toksisite çalışmaları, 13 haftaya kadar sürelerle sıçanlar (oral, inhalasyon) ve köpeklerde (intravenöz, inhalasyon) yürütülmüştür. İnsanlarda önerilenin birkaç yüz katına varan dozlarda, yalnızca minör toksik etkiler gözlenmiştir. Sol ventrikülde miyokard sikatripleri, sadece 4 haftalık intravenöz köpek çalışmasındaki en yüksek doz grubundan (84 mikrogram/kg/gün) bir hayvanda görülmüştür. Sıçanlardaki 13 haftalık oral ve köpeklerdeki 13 haftalık inhalasyon çalışmalarında, tekil bileşenlerle oluşanların dışında herhangi bir toksikolojik değişim görülmemiştir.

Kombinasyon ile tekil bileşenlere kıyasla herhangi bir potansiyalizasyon göstergesi bulunmamıştır. Gözlenen advers etkilerin tamamı fenoterol hidrobromür ve ipratropium bromür için iyi bilinen etkilerdir.

İpratropium bromür ve fenoterol hidrobromür kombinasyonu sıçanlara ve tavşanlara inhalasyon yoluyla uygulandığında, teratojenik etki oluşmamıştır. Teratojenik etkiler ipratropium bromür ve inhalasyonla uygulanan fenoterol hidrobromür ile de görülmemiştir. Oral doz uygulamasından sonra, >25 mg/kg/gün (tavşanlar) ve >38.5 mg/kg/gün (fareler) dozlarında fenoterol hidrobromür malformasyon oranında artışı indüklemiştir.

Gözlenen malformasyonların beta-agonistler için bir sınıf etkisi olduğu kabul edilmektedir. 90 mg/kg/gün'e kadar ipratropium bromür ve 40 mg/kg/gün'e kadar fenoterol hidrobromür oral dozlarında, sıçanlarda fertilité bozulmamıştır.

Kombinasyon ile genotoksisite çalışmaları yürütülmemiştir. In vitro ve in vivo çalışmalarda ne fenoterol hidrobromürün ne de ipratropium bromürün mutajenik potansiyele sahip olmadığı açığa çıkarılmıştır.

Kombinasyon ile karsinogenesisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Kombinasyon ile karsinogenesisite çalışmaları yürütülmemiştir. İpratropium bromür ile fareler ve sıçanlardaki uzun dönemli çalışmalarda tümörjenik ya da karsinojenik etkiler gösterilmemiştir. Fenoterol hidrobromür için, oral (fareler ile 18 ay, sıçanlar ile 24 ay) ve inhalasyon (sıçanlar ile 24 ay) yoluyla uygulamadan sonra karsinogenesisite çalışmaları yapılmıştır. Oral 25 mg/kg/gün dozlarında farelerde uterusu leiomyoma insidansında artış ve değişken mitotik aktivite, sıçanlarda mezovaryal leiomyoma insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulgular fareler ve sıçanlarda beta adrenerjik ajanların uterus düz kası üzerindeki lokal aktivitesi sonucu ortaya çıkan, bilinen etkileridir. Araştırmaların günümüzde ulaştığı düzey dikkate alındığında, bu sonuçlar insanlar için geçerli değildir. Bulunan bütün diğer neoplaziler, kullanılan türlerde spontan olarak ortaya çıkan, yaygın neoplazi tipleriydi ve fenoterol hidrobromür tedavisi sonucunda oluşan, biyolojik olarak önemli bir insidans artışı göstermemekteydi.

Ölçülü doz aerosol HFA ve ölçülü doz aerosol CFC'nin solunum yolunda eşdeğer olarak iyi tolere edildikleri gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit susuz

Etanol (susuz)

Hidrofloroalkan (HFA) 134a

Saf Su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Aerosol tüpü yüksek ısıda bırakılmamalı ve zorlayarak açılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NOTECORT 20 mcg / 50 mcg aerosol inhaler, 1 ve 3 adet bir toz kapağı donanımlı plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiş 200 doz içeren ölçme valfli alüminyum tüp karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar, İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2019/528

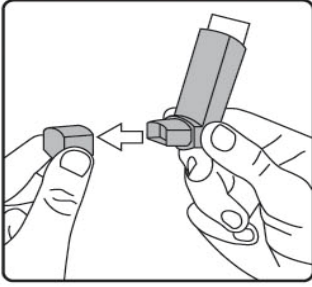
9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Aerosol inhallerin kullanım talimatı

Aerosol inhallerin test edilmesi:

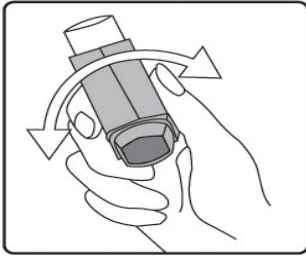


İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, aerosol inhallerini iyi bir şekilde sallamalı, başparmak ağızlığın altında aerosol inhallerinin tabanında olacak şekilde parmaklar ve başparmak arasında tutulmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. Aerosol inhaller her sıkımdan önce sallanmalıdır.

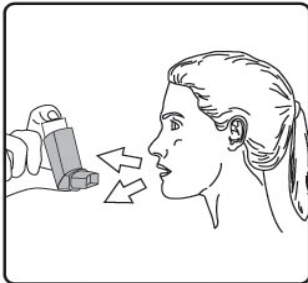
Aerosol inhalleri bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, aerosol inhaller ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

Aerosol inhallerinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. Aerosol inhallerinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



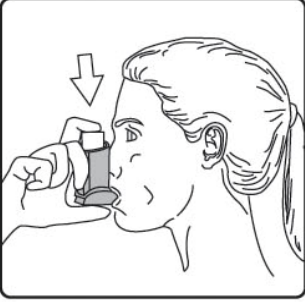
3. Aerosol inhallerinizi başparmağınız ağızlığın altında, aerosol inhallerinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Soluğunuzu tam olarak veriniz.
5. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



6. Ağzınızdan yavaş ve derin nefes alınız ve aynı anda bir puf doz boşaltmak için aerosol inhalerinizin üst kısmına basınız.



7. Nefesinizi birkaç saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağzınızdan çıkarıp parmağınızı aerosol inhalerinizin üst kısmından çekiniz.



8. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-7. basamakları tekrarlayınız.
9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 5, 6 ve 7. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların aerosol inhaleleri etkin hale getirmeden hemen önce mümkün olduğunca yavaş bir şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hastalar aynanın önünde ilk birkaç uygulama için pratik yapmalıdırlar. Eğer hastalar aerosol inhalelerinin üstünden veya ağızlarının yanından belirgin derecede buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

Aerosol inhalerin temizlenmesi

Aerolol inhalerinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

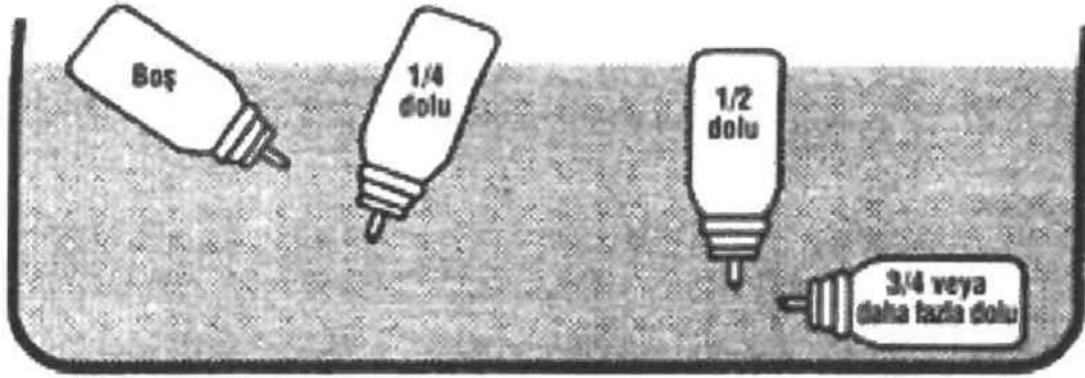
1. Ağızlık kapağını çıkarınız.
2. Tüpü plastik gövdeden çıkarmayınız.
3. Kuru bir bez veya kumaş ile ağızlığın içini ve dışını ve plastik gövdeyi siliniz.
4. Ağızlık kapağını doğru bir şekilde yerleştiriniz. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulamayınız.

Aerosol tüpü şeffaf değildir. Bu nedenle ne zaman boşaldığını görmek mümkün değildir. İnhalatör 200 doz (püskürtme) içerir. Bunların tamamı kullanıldığında, aerosol tüpünün halen daha içinde küçük bir miktar sıvı bulunduğu görülür. Ancak, aerosol tüpünün değiştirilmesi gerekir, çünkü ilacı doğru miktarda alamayabilirsiniz.

Aerosol tüpünüzdeki yaklaşık ilaç miktarı aşağıdaki şekilde kontrol edilebilir:

Aerosol tüpünüzün çalkalanması içerisinde sıvı kalıp kalmadığını gösterecektir.

Alternatif olarak aerosol tüpünü plastik ağızlık parçasından ayırınız ve su dolu bir kaba koyunuz. Aerosol tüpünün içeriği, suyun içindeki pozisyonu gözlenerek tahmin edilebilir.



UYARI

Plastik ağızlık parçası, her zaman için doğru miktarda ilaç almanızı sağlamak için, özel olarak NOTECORT ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Ağızlık parçası kesinlikle başka bir ölçülü doz aerosol ile kullanılmamalıdır. Aynı şekilde NOTECORT ölçülü doz aerosol de, ürün ile birlikte gelenin dışında, başka bir ağızlık parçasıyla kullanılmamalıdır.

Aerosol tüpünün içinde basınç söz konusudur. Bu nedenle hiçbir şekilde zorlayarak açılmamalı ve 50°C'nin üstünde sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır.