Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/588/mopinex-18-400-mcg-inhalasyon-icin-toz-iceren-
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/R03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOPİNEX 18/400 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Tiotropium bromür anhidrus*	21,7 mcg
Mometazon furoat	400 mcg

*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

Yardımcı madde:

Laktoz (d50=70 µm)	12,5783 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister.

Blisterlenebilen alü folyo içerisinde beyaz toz, inhalasyon için toz içeren blister.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amfizem ve kronik bronşit de dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve uzun süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

Erişkinler için önerilen dozu, günde bir kez bir inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, inhalasyon cihazı kullanılarak yapılmalıdır.

Önerilen doz aşılmamalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

MOPİNEX, sadece oral inhalasyon içindir.

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

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her doz uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

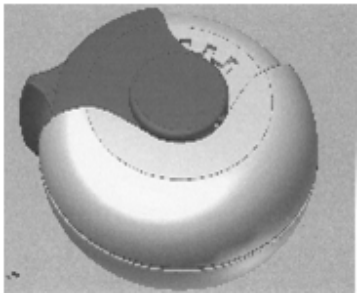
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermelidir.

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

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

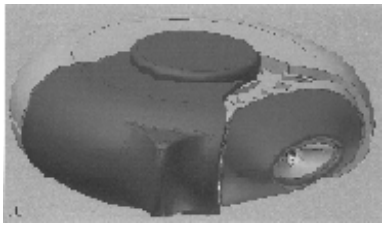
KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazının üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazını kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

MOPİNEX İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda inhalasyon cihazını korur.

1. Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazının ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2. İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağzınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
  Unutmayınız, asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız, nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağzınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3. Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

MOPİNEX'in içeriğindeki tiotropium böbrekleri bozuk olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. MOPİNEX'in içeriğindeki mometazonun böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik veri mevcut değildir. Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dk) MOPİNEX kullanımı yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

MOPİNEX'in içeriğindeki tiotropium karaciğerleri bozuk olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. MOPİNEX'in içeriğindeki mometazonun karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda tiotropiumun etkinliğine ve güvenliliğine ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda MOPİNEX kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar MOPİNEX'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3. Kontrendikasyonlar

MOPİNEX tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropiuma ya da oksitropiuma, mometazon furoata ve/veya ürünün içindeki yardımcı madde laktoza karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiotropium

MOPİNEX 18/400 mcg, günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

MOPİNEX uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinerjik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceğinden, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden MOPİNEX bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, azalmış böbrek fonksiyonu plazma konsantrasyonlarını artırır, bu sebeple orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi $\leq$ 50 ml/dk) sadece beklenen yarar potansiyel riskten büyük olduğunda MOPİNEX kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tiotropium bromürün kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmamaktadır.

Hastalara, MOPİNEX'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjunktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda 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 gelişirse, hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır. Miyotik göz damlalarının, etkili bir tedavi sağlamadıkları kabul edilmektedir.

Antikolinerjik madde içeren ilaçlar ile tedavide gözlenen ağız kuruluğu, uzun dönemde diş çürümelerine sebep olabilir. Bu nedenle MOPİNEX kullanımı sırasında ağız hijyenine dikkat edilmelidir.

MOPİNEX 18/400 mcg, günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

Mometazon
Kortikosteroid sınıfı ilaç kullanımı ile ilişkilendirilen oral kandidiyazis, mometazon ile yapılan klinik çalışmalar sırasında bazı hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu enfeksiyon, uygun bir antifungal tedavi ihtiyacı doğurabilir ve bazı hastalarda MOPİNEX tedavisinin kesilmesi zorunlu olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Özellikle uzun süreler için reçete edilen yüksek dozlarda, inhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri ortaya çıkabilir. Bu etkilerin ortaya çıkma olasılığı, oral kortikosteroidlerde olduğundan çok daha düşüktür. Adrenal baskılanma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom, muhtemel sistemik etkiler arasındadır. Bu nedenle inhale kortikosteroid dozunun, tedavide etkili olduğu en düşük doza kadar titre edilmesi önem taşımaktadır.

Sistemik yoldan etkili kortikosteroidlerden inhale mometazon furoat içeren MOPİNEX tedavisine geçilen hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipopitüiter-adrenal (HPA) eksen işlevinin düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekir.

Doz azaltımı sırasında bazı hastalarda, akciğer işlevlerinin korunması ve hatta daha da iyileşmesine rağmen, örn. eklem ve/veya kas ağrıları, dermansızlık ve depresyon gibi sistemik kortikosteroid çekilme semptomları ortaya çıkabilir. Bu hastalar, objektif adrenal yetersizlik bulguları var olmadığı sürece, hem MOPİNEX tedavisini sürdürmeleri, hem de sistemik kortikosteroidlerin azaltılması için cesaretlendirilmelidir. Eğer adrenal yetersizlik belirtileri ortaya çıkarsa, sistemik kortikosteroid dozları geçici bir süre artırılmalı ve sonra bu dozlar, daha yavaş bir şekilde düşürülmelidir.

Sistemik kortikosteroidlerden geçiş yapılan hastalarda enfeksiyon durumlarında ya da şiddetli KOAH atağı dönemlerinde, kısa süreli bir sistemik kortikosteroid tedavi kürü ilave edilmeli ve bu

tedavi semptomlar düzeldikçe kademeli olarak kesilmelidir. Adrenokortikal işlevlerin, özellikle sabah erken plazma kortizol düzeylerinin periyodik olarak test edilmesi önerilmektedir.

Hastaların sistemik kortikosteroid tedavisinden MOPİNEX tedavisine geçişi, önceden sistemik kortikosteroid tedavisi ile baskılanan alerjik durumların yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir. Böyle bir durumda semptomatik tedavi önerilmektedir.

Mometazon furoat bir bronkodilatör olarak kabul edilmemelidir ve bronkospazmın hızla giderilmesi için endike değildir. Bu nedenle hastalara, yanlarında gerektiği zaman kullanılmaya hazır, uygun bir kısa etkili bronkodilatör inhaler bulundurmaları söylenmelidir.

Mometazon furoat, önerilen dozlarda alındığında düşük bir sistemik biyoyararlanım göstermesine rağmen, yüksek dozlarda dolaşıma absorbe olur ve sistemik aktivite gösterebilir. Bu nedenle, HPA aksını baskılama potansiyelinin sınırlı kalması için, bu ilacın önerilen dozları aşılmamalıdır.

Eğer MOPİNEX dozundan sonra bronkospazm oluşursa, hızlı etkili bir inhale bronkodilatörün hemen uygulanması önerilir; bu nedenle hastalara her zaman için uygun bir bronkodilatör inhaleri ellerinin altında bulundurmaları söylenmelidir. Bu gibi durumlarda MOPİNEX tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Mometazon furoatın önerilen dozların üzerindeki dozlarda kullanılmasının etkinliği arttırdığını destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.

MOPİNEX tedavi edilmemiş aktif veya sessiz solunum yolu tüberkülozu olan hastalarda veya tedavi edilmemiş fungal, bakteriyel, sistemik viral enfeksiyonları veya oküler herpes simpleksi olan hastalarda, eğer kullanılacaksa, dikkatli kullanılmalıdır.

Kortikosteroidleri veya diğer immünosüpresif ilaçları almakta olan hastaların belirli enfeksiyonlara (örn. su çiçeği, kızamık) maruz kalma riski olduğu ve böyle bir maruziyet söz konusu olduğunda tıbbi destek almanın önemi hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Bu durum özellikle çocuklarda önem taşımaktadır.

İnhale kortikosteroidleri kullanırken, özellikle yüksek dozlarda uzun süreli tedavilerden sonra ve bilhassa önerilen dozların üzerindeki dozlarla tedavide, klinik olarak anlamlı bir adrenal baskılanma meydana gelebilir. Bu durum stres veya elektif cerrahi dönemlerinde, ilave sistemik

kortikosteroidlere gerek duyulduğunda göz önüne alınmalıdır. Ancak klinik çalışmalarda günde 800 mikrogram veya altındaki dozlarda uzun süreli mometazon furoat tedavisinden sonra HPA aksı baskılanmasına ilişkin bir kanıt bulunmamıştır.

Şiddetli alevlenmeler, sistemik kortikosteroid ve/veya enfeksiyondan kuşkulanılıyorsa antibiyotik vererek ve beta-agonist kullanılarak tedavi edilmelidir.

Hastalara, MOPİNEX tedavisinin aniden bırakılmaması gerektiği anlatılmalıdır.

Laktoz uyarısı
MOPİNEX yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiotropium
Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium bromür, KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ile beraber, ilaç etkileşimine yönelik klinik kanıtlar görülmeksizin kullanılmıştır; sempatomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.
İki klinik araştırmadan, tiotropiumun diğer antikolinerjik ilaçlar ile birlikte uygulanmasına yönelik sınırlı bilgiler elde edilmiştir. KOAH hastaları (n=64) ve sağlıklı gönüllülerde (n=35) kronik tiotropium uygulamasıyla birlikte akut tek doz ipratropium bromür uygulaması, advers olaylarda artış, vital bulgular ya da elektrokardiyografik bulgularda değişiklik ile ilişkili değildi. Diğer antikolinerjik ilaçların tiotropium ile birlikte kronik olarak uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Mometazon
Dozun inhale edilmesinden sonraki plazma konsantrasyonu çok düşük olduğundan klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olası değildir. Ancak, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, itrakonazol, nelfinavir, ritonavir) ile birlikte uygulandığında sistemik mometazon furoat maruziyetinde artış olabilir. Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan ketokonazolün mometazon furoat ile birlikte uygulanması, mometazon furoatın plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur.

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 kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Tiotropium ile ilgili olarak, gebelik sırasında ilaç temasına yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar tiotropiumun maternal toksisite ile ilişkili olarak üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Mometazon furoat ile hamile kadınlarda yapılmış yeterli çalışmalar yoktur. Diğer inhale kortikosteroid preparatlarda olduğu gibi, mometazon furoat hamilelikte potansiyel yararların anne, fetüs veya bebekteki potansiyel riskler karşısında haklılığı doğrulanmadıkça kullanılmamalıdır. Hamilelik sırasında kortikosteroid kullanan annelerin bebekleri hipoadrenalizm yönünden dikkatle gözlenmelidir.

MOPİNEX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bebeklerini emziren annelerde, MOPİNEX'in içeriğindeki tiotropium temasına yönelik klinik veri bulunmamaktadır. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir. MOPİNEX'in içeriğindeki mometazon furoatın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ancak diğer kortikosteroidler insan sütüne geçmektedir.

Bu nedenle, MOPİNEX gebe ya da emziren kadınlarda beklenen yararları, henüz doğmamış fetus ya da bebek üzerindeki herhangi bir olası riske karşı ağır basmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

MOPİNEX'in içeriğindeki tiotropium ile tavşanlar ve sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir. Diğer glukokortikoidlerde olduğu gibi MOPİNEX'in içeriğindeki mometazon furoat ile yapılmış hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MOPİNEX'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Baş dönmesi ve bulanık görme olaylarının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tiotropium

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinerjik özelliklerine bağlanabilir.

Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalardan ve ilacın onay sonrası kullanımı sırasında yapılan spontan bildirimlerden elde edilen verilerden belirlenmiştir. Klinik araştırma veritabanı, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 26 plasebo kontrollü klinik araştırmada yer alan 9,149 tiotropium hastası ve bunlara ilişkin 11,958 kişi yılı tiotropium temasından oluşmaktadır.

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat alma bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, göz içi basıncında artış

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpitasyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Farenjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, burun kanaması, larenjit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın**:** Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Stomatit, gastroözofajiyal reflü hastalığı, konstipasyon, bulantı

Seyrek: İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil), gingivit, glossit, orofarenjiyal kandidiyazis, disfaji

Bilinmiyor: Diş çürümesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil), ürtiker, kaşıntı

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, deri enfeksiyonu ve deri ülseri, deride kuruluk

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Eklemlerde şişme

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar yapmada güçlük

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

Mometazon furoat

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, günde iki defa 400 mikrogram ile tedavi edilen gurupta oral kandidiyazis sıklıkla görülmüştür (> %10). Tedaviyle ilişkili diğer sık karşılaşılan (%1-10) istenmeyen etkiler farenjit, baş ağrısı ve disfonidir.

Günde iki defa doz uygulamasında oral kandidiyazis, 200 mikrogram ve 400 mikrogram doz rejimlerindeki hastaların sırasıyla %6 ve %15'inde, günde tek doz rejimlerinin her ikisinde de, hastaların %2'sinde bildirilmiştir.

Tedaviyle ilgili farenjit, günde iki defa uygulama yapılan hastaların %4'ünde (200 mikrogram) ve %8'inde (400 mikrogram) bildirilmiştir. Günde bir uygulama yapılan hastalarda ise insidans %4 (200 mikrogram) ve %2'dir (400 mikrogram).

12 hafta süreyle günde iki defa 400 mikrogram mometazon furoat ile tedavi edilen ve oral kortikosteroid almakta olan hastaların %20'sinde oral kandidiyazis ve %7'sinde disfoni ortaya çıkmıştır. Bu etkilerin tedaviyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına (MedDRA*) göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Günde bir kez 200 mikrogram veya günde bir kez 400 mikrogram doz uygulamalarıyla gözlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki gibidir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Kandidiyazis

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Disfoni (günde bir kez 200 mikrogram doz)
Yaygın: Disfoni (günde bir kez 400 mikrogram doz)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Farenjit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Baş ağrısı

Günde iki kez 200 mikrogram veya günde iki kez 400 mikrogram doz uygulamalarıyla gözlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki gibidir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Kandidiyazis (günde iki kez 200 mikrogram)
Çok yaygın: Kandidiyazis (günde iki kez 400 mikrogram)

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Disfoni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Farenjit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Baş ağrısı

Nadiren bildirilen advers olaylar, ağız ve boğaz kuruluğu, dispepsi, kilo artışı ve çarpıntıdır.

Ergenlerde veya 65 yaş ve üzerindeki hastalarda istenmeyen etki riskinin arttığına ilişkin bir görüş bulunmamaktadır.

Özellikle yüksek dozlarda uzun süre kullanıldıklarında, inhale kortikosteroidlerle sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkiler arasında adrenal baskılanma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom sayılabilir.

İnhale kortikosteroidlerin kullanımıyla birlikte nadiren glokom, göz içi basıncında artış ve/veya katarakt bildirilmiştir.

Diğer glukokortikoid türevi ilaçlar ile olduğu gibi, döküntüler, ürtiker, pruritus ve gözler, yüz, dudaklar ve boğazda eritem ve ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları olasılığı, göz önünde bulundurulmalıdır.

Pazarlama sonrası dönem boyunca, döküntü, kaşıntı, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon gibi hipersensivite reaksiyonları bildirimleri olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tiotropium

Yüksek dozlarda tiotropium, antikolinerjik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 282 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinerjik istenmeyen etki görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, günde bir kez 141 mg dozunda tekrarlı inhalasyonları izleyerek, ağız kuruluğu ile birlikte bilateral konjunktivit görülmüş ve bu durum tedavi halen sürmekte iken ortadan kaybolmuştur. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 36 mikrogram tiotropium dozları ile uygulanan çok dozlu bir çalışmada gözlenen tiotropiuma bağlanabilecek tek istenmeyen olay, ağız kuruluğu olmuştur.

Tiotropiumun oral yoldan alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

Mometazon furoat

Mometazon furoatın düşük sistemik biyoyararlanımı nedeniyle, aşırı doz alımı, hastanın gözlenmesi ve sonra reçete edilen uygun dozun başlatılmasından başka bir önlemi gerektirmemektedir. Kortikosteroidlerin inhalasyon veya oral yoldan aşırı dozda alınması HPA aksı işlevinin baskılanmasına yol açabilir.

Önerilen doz rejimlerini aşan dozlarda mometazon furoat inhalasyonunun tedavisi, adrenal fonksiyonunun izlenmesini içermelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (Antikolinerjikler [Tiotropium], Glukokortikoidler [Mometazon])

ATC kodu:

Tiotropium	R03BB04
Mometazon	R03BA07

Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinerjik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M_1'den M_5'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M_3 reseptörlerinin inhibisyonu gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Antagonizmanın yarışmacı ve geri dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür.

Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M_3 reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinerjik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinerjik etkilere yol açmadan önce kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M_2 reseptörlerinden ayrışması, M_3 reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda M_2'ye karşı M_3 için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt-tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak bölgeye özgü (havayolları üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir.

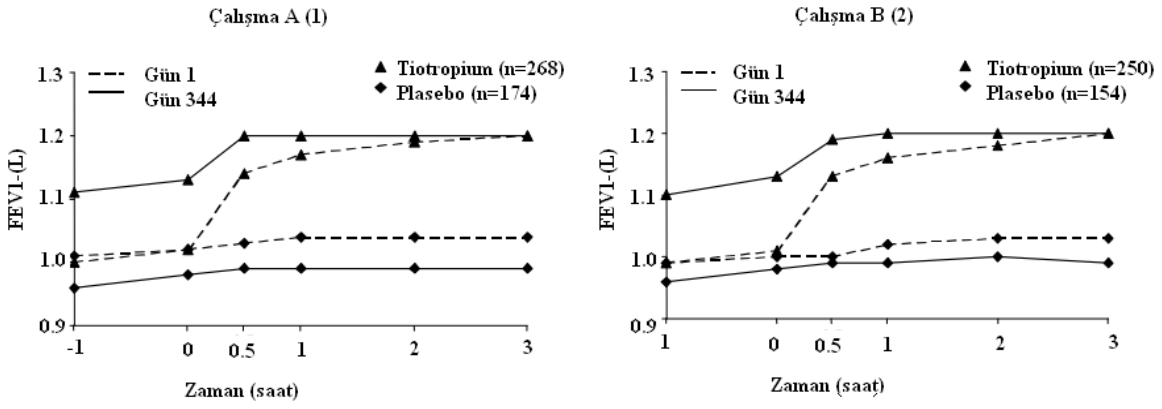
Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium verilmişti) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki tane ise ipratropium kontrollü araştırmadan oluşuyordu.

Altı ay süreli araştırmalar, hem salmeterol hem de plasebo kontrollüydü. Bu çalışmalar akciğer fonksiyonları, dispne, KOAH'ta alevlenme değerlendirmelerini ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içeriyordu.

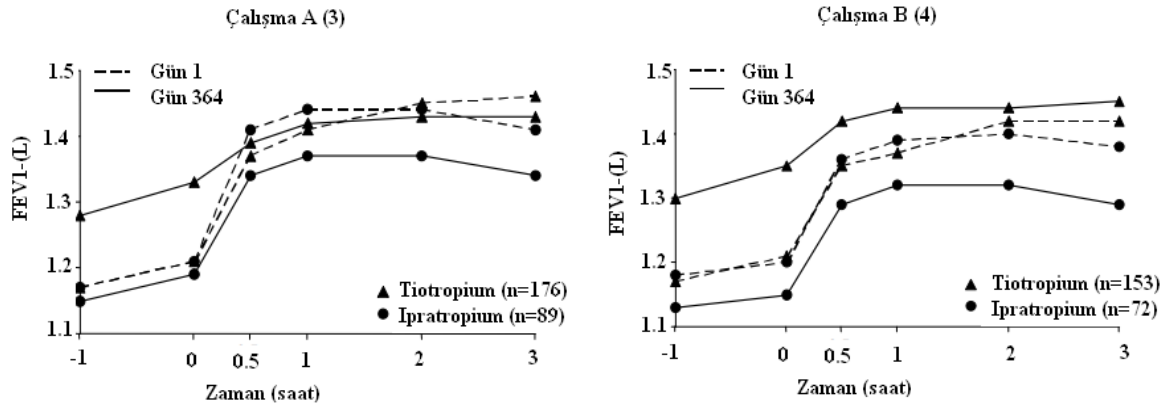
Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV_1 ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açtı ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı oldu. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başladı ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta

içerisinde ulaşıldı. Tiotropium sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirdi.

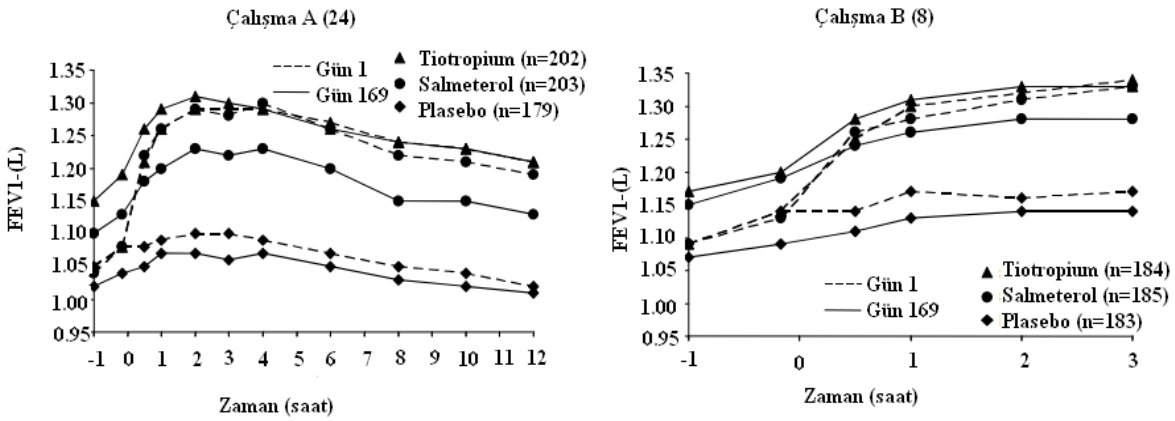
Akciğer fonksiyonlarında tiotropium ile görülen iyileşmeler, altı uzun dönemli çalışmada uygulama dönemleri boyunca sürekli oldu (Şekil 1-3). Bu iyileşmeler, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı oldu.



Şek. 1: Bir Yıl Süreli, Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, *Gün 1 ve Gün 344'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulanmasından önce ve sonra) Ortalama FEV_1 Düzeyleri
*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.



Şek. 2: Bir Yıl Süreli, İpratropium Kontrollü İki Araştırmada, *Gün 1 ve Gün 364'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulanmasından önce ve sonra) Ortalama FEV_1 Düzeyleri
*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.



Şek. 3: Altı Ay Süreli, Salmeterol ve Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, * Gün 1 ve Gün 169'da Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulamasından önce ve sonra) Ortalama FEV_1 Düzeyleri
*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Yüz beş kronik obstrüktif akciğer hastası üzerinde yürütülen bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropiumun sabah ya da akşamları uygulanmasından bağımsız olarak, bronkodilatasyonun 24 saatlik doz aralığı boyunca, plaseboya kıyasla kalıcı olduğu gösterilmiştir.

Bir yıla kadar sürelerle yürütülen KOAH araştırmalarında, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:
Tiotropium, dispneyi anlamlı derecede iyileştirdi (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

Tiotropium plaseboya kıyasla, KOAH'taki alevlenmelerin sayısını anlamlı derecede azalttı ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirdi.

Tiotropium, sağlığa ilişkin yaşam kalitesini, hastalığa özgü St. George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirdi. Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

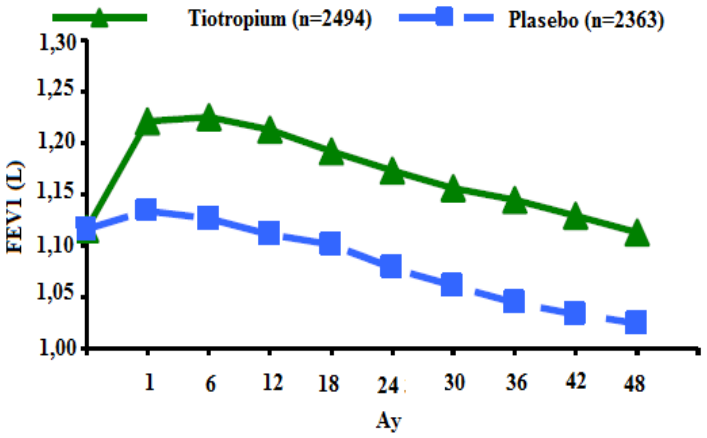
Bunlara ek olarak, bir yıl süreli plasebo kontrollü araştırmalarda tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azalttı ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirdi.

Dispnedeki iyileşmenin fonksiyonel aktiviteler üzerindeki etkisi, KOAH hastalarında randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki araştırmada incelenmiştir. Bu araştırmalarda tiotropium,

semptomların sınırladığı egzersiz toleransını, plaseboya kıyasla %19.7 ve %28.3 oranında arttırdı.

Elli üç sağlıklı gönüllüyü kapsayan ve spesifik olarak QT incelemesi amacıyla yürütülen bir çalışmada, 12 gün süreyle tiotropium 18 mcg ve 54 mcg (başka bir deyişle terapötik dozun üç katı), EKG'de QT aralıklarını uzatmadı.

5,993 hasta üzerinde yürütülen 4 yıllık bir araştırmada tiotropium ile FEV_1'de elde edilen iyileşmeler 4 yıl boyunca kalıcı oldu, ama FEV_1 değerlerinin yıllık azalma oranı etkilenmedi.



Şek. 4. Dört yıl boyunca tiotropium ve plasebo gruplarında sabah doz öncesi (çukur) FEV_1 değerleri. Randomizasyon sonrası tüm zaman noktaları için $P<0.001$.

Tedavi sırasında, ölüm riskinde %16 azalma vardı. Ölüm insidans oranı plasebo grubunda 100 hasta yılı başına 4.79, buna karşın tiotropium grubunda 100 hasta yılı başına 4.10 bulundu (olasılık oranı (tiotropium/plasebo) = 0.84, %95 GA = 0.73, 0.97). Tiotropium tedavisi solunum yetmezliği riskini %19 azalttı (100 hasta yılı başına 2.09'a karşı 1.68 olgu, göreceli risk (tiotropium/plasebo) = 0.81, %95 GA = 0.65, 1.00).

Mometazon

Mometazon furoat lokal antienflamatuvar özelliklere sahip topikal bir glukokortikosteroiddir.

Mometazon furoatın anti-alerjik ve antienflamatuvar etki mekanizmasının büyük bölümü muhtemelen, bu bileşiğin enflamatuvar döngüde yer alan mediyatörlerin salınmasını inhibe etme yeteneğine bağlıdır. Mometazon furoat *in vitro* ortamda, alerjik hastaların lökositlerinden

lökotrienlerin salınmasını inhibe eder. Hücre kültüründe mometazon furoatın, IL-1, IL-5, IL-6 ve TNF-alfa'nın sentezini ve salınmasını güçlü bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir; aynı zamanda LT üretimi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye ve ayrıca insan CD4+T hücrelerinde Th_2 sitokinleri, IL-4 ve IL-5'in üretimi üzerinde de son derecede güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir.

Mometazon furoatın *in vitro* olarak insan glukokortikoid reseptörü için bir bağlanma afinitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu afinite deksametazona göre 12 kat, triamsinolon asetonide göre 7 kat, budesonide göre 5 kat ve flutikazona göre 1.5 kat daha güçlüdür.

Bir klinik araştırmada inhale mometazon furoatın, hiperreaktif hastalarda adenozin monofosfata karşı hava yolu reaktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bir başka araştırmada mometazon furoat ile beş gün süreli bir ön tedavi, alerjen soluma testinden sonraki erken ve geç dönem reaksiyonları anlamlı olarak hafifletmiş; aynı zamanda alerjenin indüklediği metakoline-aşırı-yanıt verme halini de azaltmıştır.

İnhale mometazon furoat tedavisinin bunların yanı sıra, alerjen ve metakolin temasından sonra alınan indüklenmiş balgam örneklerinde enflamatuvar hücrelerdeki (total ve aktive eozinofiller) artışı da azalttığı gösterilmiştir. Bu verilerin klinik önemi bilinmemektedir.

Günde 800 mikrograma kadar çıkan dozların kullanıldığı uzun dönemli klinik araştırmalarda, sabah plazma kortizol seviyelerinde azalmalar ya da kosintoprine karşı anormal yanıtlar şeklinde herhangi bir HPA aksı baskılanması belirtisi bulunmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, amaçlanan organ olan akciğerde tutulur. Aşağıda açıklanan farmakokinetik verilerin çoğu, tedavi için önerilenden daha yüksek dozlar ile elde edilmiştir.

Sağlıklı genç gönüllüler tarafından kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Aynı nedenle besinlerin tiotropium absorpsiyonu üzerinde etkili olması beklenmemektedir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenmiştir.

Mometazon

Mometazon furoatın oral inhalasyonunu takiben sistemik biyoyararlanım oranı, kısmen, yutulan ilacın akciğerler ve barsaklardan emilimin az olması ve yoğun bir presistemik metabolizmaya uğramasına bağlı olarak düşüktür. İnhalasyonla ve tek bir IV doz sonrası mometazon furoatın kararlı durum konsantrasyonu kullanılarak, mutlak biyoyararlanım sağlıklı deneklerde yaklaşık %16 ve astımı olan deneklerde yaklaşık %10 olarak tahmin edilmiştir.

Dağılım:

Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçüldüğünde tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL idi ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azaldı. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL idi. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Mometazon

Bolus şeklinde intravenöz uygulama sonrasında ortalama kararlı durum dağılım hacmi V_d 152'dir. Mometazon furoatın *in vitro* proteinlere bağlanması yüksek olup, 5 ile 500 ng/ml konsantrasyon aralığında %98 ile %99'dur.

Biyotransformasyon:

Tiotropium

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Bu durum, sağlıklı genç gönüllülerde bir doz intravenöz uygulamadan sonra %74 oranında değişmemiş maddenin idrarla atılmasıyla belirlenmiştir. Ester yapısındaki tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile parçalanarak, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglikolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler bir miktar ilacın (intravenöz uygulama sonrasında dozun %20'sinden azı), sitokrom P450'ye bağımlı oksidasyon ve daha sonrasında glutatyon konjügasyonu yoluyla, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize olduğunu düşündürmektedir. Bu enzimatik yol CYP450 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri olan kinidin, ketokonazol ve gestoden ile inhibe edilebilir. Böylelikle CYP450 2D6 ve 3A4, dozun küçük bir bölümünün eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadırlar. Tiotropium, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Mometazon

Mometazon furoat araştırılan bütün türlerde büyük oranda metabolize edilmiştir. İnhale edilen mometazon furoat dozunun yutulan ve gastrointestinal kanaldan absorbe edilen kısmı, yoğun bir metabolizmaya uğrayarak çok sayıda metabolit oluşturur. Plazmada tayin edilebilir durumda majör metaboliti bulunmaz.

Mometazon insan karaciğeri hücrelerinde, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından, 6-beta hidroksil mometazon furoatı da içeren birçok metabolite metabolize edilmektedir.

Eliminasyon:

Tiotropium

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranındaydı. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun %14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile

elimine edilir. Tiotropiumun renal klerensi, kreatinin klerensini geçer; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Mometazon
Radyoaktif işaretli, oral yoldan inhale edilen bir doz, esas olarak feçes (%74) ve çok daha az oranda idrar (%8) ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Tiotropium
Tiotropium, gerek intravenöz uygulama, gerekse kuru toz inhalasyonu sonrasında terapötik aralıkta doğrusal farmakokinetik gösterir.

Mometazon
Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Tiotropium
Böbrek yetmezliği:
Esas olarak renal ekskresyon ile atılan bütün diğer ilaçlar ile ortaklaşa özellik olarak, böbrek bozukluğu, hem intravenöz infüzyon, hem de kuru toz inhalasyonlarından sonra plazma ilaç konsantrasyonlarında yükselme ve renal ilaç klerensinde azalma ile ilişkiliydi. Yaşlı hastalarda sıklıkla görülen hafif böbrek bozukluğu (CL_{CR} 50-80 mL/dk), tiotropium plazma konsantrasyonlarını hafifçe arttırdı (intravenöz infüzyon sonrasında $EAA_{0\text{-}4saat}$ değerinde %39 artış). Orta ile şiddetli böbrek bozukluğu (CL_{CR} <50 mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlandı ($EAA_{0\text{-}4saat}$ değerinde %82 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulandı.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetersizliğinin tiotropium farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmemektedir. Tiotropium büyük çoğunlukla renal eliminasyon yoluyla (sağlıklı genç

gönüllülerde %74) ve enzimatik olmayan basit ester parçalanmasıyla muskarinik reseptörlere bağlanmayan ürünlere ayrılarak vücuttan temizlenmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropiumun renal klerensinde bir azalma ile ilişkiliydi (58 yaşından küçük KOAH hastalarında 326 mL/dk'dan, 70 yaşından büyük KOAH hastalarında 163 mL/dk'ya); bu durum böbrek fonksiyonunun azalmasıyla açıklanabilir. İnhalasyonu izleyerek idrarda tiotropium ekskresyonu %14'ten (sağlıklı genç gönüllüler), %7 civarına (KOAH'ı olan kişiler) azaldı; ancak KOAH'ı olan kişiler arasında plazma konsantrasyonları, kişiler-arası ve kişi-içi değişkenliğe göre karşılaştırıldığında, ilerleyen yaş ile birlikte anlamlı bir değişiklik göstermedi (kuru toz inhalasyonu sonrasında $EAA_{0\text{-}4saat}$ değerinde %43 artış).

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda tiotropium kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Mometazon

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tiotropium

Fareler, sıçanlar ve köpeklerdeki akut inhalasyon ve oral toksisite düşüktü; bu nedenle insanlarda akut ilaç doz aşımından dolayı toksik etkiler pek mümkün değildir. Tek doz güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında, midriyazis, kalp hızında artış ve gastrointestinal geçiş zamanında uzama dahil olmak üzere, bir antikolinerjik ilaçtan beklenen etkiler görülmüştür.

Sıçanlar, fareler ve köpeklerdeki tekrarlı doz çalışmalarının yan etkileri, tiotropiumun midriyazis, kalp hızında artış, konstipasyon, kilo almada azalma, tükrük ve lakrimal bez sekresyonlarında azalma gibi antikolinerjik özelliklerine bağlıydı. Kaydedilen diğer önemli değişiklikler ise şunlardı; sıçanlarda rinit ve nazal kavite ile larinkste epitelyal değişiklikler ile kendisini gösteren, üst solunum yollarında hafif irritasyon; erkek sıçanların mesanelerinde proteinimsi birikmeler ile birlikte prostatit ve litiyazis, sıçanlarda akciğer ağırlığında artma ve köpeklerde kalp ağırlığında azalma.

Tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir.

Bir *in vivo* ve *in vitro* mutajenite tayin çalışmaları serisinde, tiotropium bromür monohidrat prokaryotlar ve ökaryotlarda gen mutasyonlarına, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda kromozomal harabiyete, ya da primer DNA hasarına neden olmamıştır.

Mometazon
Görülen bütün toksikolojik etkiler, bu sınıftaki bileşiklerin tipik etkileridir ve glukokortikoidlerin farmakolojik etkilerinin aşırılaşmasına bağlıdırlar.

Mometazon furoat, diğer glukokortikoidler gibi, kemirgenlerde ve tavşanlarda teratojendir. Gözlenen etkiler, sıçanlarda umbilikal herni, farelerde yarık damak, tavşanlarda ise mesane agnezisi, umbilikal herni ve ön pençelerde fleksiyondu. Aynı zamanda, sıçanlar, tavşanlar ve farelerde maternal kilo alımında azalma, fetal büyüme üzerine etki (düşük fetal ağırlık ve/veya kemikleşmede gecikme) ve farelerde yeni doğanların sağ kalımında azalma gözlenmiştir.

Farelerde uzun süreli karsinojenisite çalışmalarında, mometazon furoatın inhalasyonuyla tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir artış görülmemiştir.

Mometazon furoat standart *in vitro* ve *in vivo* testlerde standart gücünde genotoksik aktivite göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

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 saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MOPİNEX 18/400 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında 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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi
2. Yol No:3
Arifiye / Sakarya
Telefon numarası: 0 850 201 23 23
Faks numarası: 0 212 482 24 78
e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

254/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ