

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOMOM 18/400 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

\*18 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz	12,5783 mg
--------	------------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül

Flesh opak, natural transparan renk kapsül içinde beyaz toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Amfizem ve kronik bronşit de dahil reversibl kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olan hastalarda bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve 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 kapsül içeriğinin inhale edilmesidir.

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

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

**Uygulama şekli:**

TİOMOM inhaler kapsül; ağız yoluyla inhalasyon şeklinde kullanılır.

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

İnhalasyon cihazının kullanımını doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

Kapsüllerin kesinlikle ağız içine alınarak yutulmaması ve kesinlikle inhaler içine yerleştirildikten sonra soluk alma yoluyla kullanılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Jelatin kapsülün parçalanabileceği ve inhalasyondan sonra ağız veya boğaza küçük jelatin parçacıklarının ulaşabileceği hastaya anlatılmalıdır. Bu olasılık kapsülün birden fazla delinmemesi ile en aza indirilir.

Kapsüller blister ambalajdan ancak kullanım öncesi çıkarılmalıdır.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

TİOMOM'un içeriğindeki mometazon için böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir doz önerisi bulunmamaktadır. TİOMOM'un içeriğindeki tiotropium böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. Bununla birlikte esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 50$  ml/dak) TİOMOM kullanımını yakından izlenmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:**

TİOMOM'un içeriğindeki mometazon için karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz önerisi bulunmamaktadır. TİOMOM'un içeriğindeki tiotropium karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlarda kullanabilirler.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda TİOMOM'un içeriğindeki tiotropiumun etkinliğine ve güvenilirliğine ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropiuma ya da oksitropiuma, mometazon furoata, ve/veya ürünün içindeki yardımcı madde laktozun içerdiği süt proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tiotropium

TİOMOM; KOAH akut ataklarında tek başına kullanılamaz. Kurtarıcı ilaç olarak kısa etkili beta 2 mimetik ilaçlar ile birlikte verilir.

TİOMOM günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

TİOMOM uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinergik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceği, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden 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

kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmamaktadır.

TİOMOM 18/400 mcg inhalasyon için toz içeren kapsülün hatasız 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 semptomların herhangi bir kombinasyonu görülürse, ilaç kesilmeli ve hemen bir uzman hekimin görüşleri alınmalıdır.

Antikolinergik tedavi ile gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine sebep olabilir.

TİOMOM 18/400 mikrogram inhalasyon için toz içeren kapsül günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır.

#### Mometazon furoat

Kortikosteroid sınıfı ilaç kullanımı ile ilişkilendirilen oral kandidiyazis, klinik çalışmalar sırasında bazı hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu enfeksiyon, uygun bir antifungal tedavi ihtiyacı doğurabilir ve bazı hastalarda TİOMOM tedavisinin kesilmesi zorunlu olabilir (bakınız bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

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, astımın etkin bir şekilde kontrol altında tutulduğu en düşük doza kadar titre edilmesi önem taşımaktadır.

Sistemik yoldan etkili kortikosteroidlerden inhale mometazon furoata geçilen hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır, çünkü astmatik hastalarda sistemik kortikosteroidlerden, sistemik varlığı daha az olan inhale kortikosteroidlere geçiş sırasında ve daha sonra, adrenal yetersizliğe bağlı ölümler meydana gelmiştir. 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 inhale mometazon furoat 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, travma, cerrahi veya enfeksiyon gibi stres, ya da şiddetli astım atağı dönemlerinde, kısa süreli bir sistemik kortikosteroid tedavi kürü ilave edilmeli ve bu tedavi semptomlar düzeldikçe kademeli olarak kesilmelidir.

Bu tür hastaların yanlarında oral kortikosteroid bulundurmaları ve stresli dönemlerde önerilen sistemik kortikosteroid ihtiyacını ve dozajını belirten bir kart taşımaları tavsiye olunur. Adrenokortikal işlevlerin, özellikle sabah erken plazma kortizol düzeylerinin periyodik olarak test edilmesi önerilmektedir.

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

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

Mometazon furoat ile tedavi sırasında bronkodilatörlere yanıt vermeyen astım nöbetleri ortaya çıktığında veya pik akım düştüğünde, hastaların derhal doktorları ile irtibat kurmaları söylenmelidir. Bu durum astımın ağırlaşmasına işaret edebilir. Bu tür nöbetler sırasında hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekebilir. Bu hastalarda, inhale mometazon furoatın önerilen maksimum idame dozuna titre edilmesi gündeme getirilebilir.

Mometazon furoat kullanımı genellikle, HPA aksı işlevlerini terapötik olarak eşdeğer oral prednizon dozlarına göre daha az baskılayarak, astım semptomlarının kontrol altına alınmasını

sağlayacaktır. 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 aşılmamalı ve her hasta için en düşük etkin doz titrasyonu yapılmalıdır.

Diğer inhale astım ilaçlarıyla da olduğu gibi, doz uygulamasından sonra hırıltılı solumada ani bir artış ile birlikte bronkospazm meydana gelebilir. Eğer mometazon furoat 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 mometazon furoat tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

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

TİOMOM 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. suçiçeği, 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.

Astım gibi kronik hastalıkların yeterince kontrol edilememesinin veya tedavi için kortikosteroid kullanılmasının bir sonucu olarak, çocuklarda veya ergenlerde büyüme hızında bir azalma ortaya çıkabilir. Hekimlerin, herhangi bir yoldan kortikosteroid almakta olan ergenlerdeki büyümeyi yakından izlemeleri ve eğer bir ergenin büyüme hızı yavaşlamış gibi görünüyorsa, kortikosteroid terapisinin ve astım kontrolünün yararlarını, büyümenin baskılanması olasılığına karşı tartmaları tavsiye olunur.

Eğer büyüme yavaşlamış ise, inhale kortikosteroidin dozunu, eğer mümkünse, semptomların etkin bir şekilde kontrol altında tutulduğu en küçük doza düşürülmesi amacıyla, tedavi yeniden

gözden geçirilmelidir. Ayrıca, hastanın bir pediyatrik solunum uzmanına sevk edilmesi gündeme getirilmelidir.

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.

Astımın yanıt vermediği durumlar veya şiddetli alevlenmeler, inhale mometazon furoatın idame dozu yükseltilerek ve eğer gerekiyorsa, sistemik kortikosteroid ve/veya enfeksiyondan kuşkulaniyorsa antibiyotik vererek ve beta-agonist kullanılarak tedavi edilmelidir.

Hastalara, TİOMOM tedavisinin aniden bırakılmaması gerektiği anlatılmalıdır.

Laktoz uyarısı

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Tiotropium

Tiotropiumun antikolinergik maddeler içeren diğer ilaçlar ile birlikte uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium diğer ilaçlar ile birlikte, istenmeyen ilaç reaksiyonları görülmeksizin kullanılmıştır. KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan semptomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler bu ilaçlar arasındadır.

Mometazon furoat

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 tespit edilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

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

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar tiotropiumun ve diğer glukokortikoidlerde olduğu gibi mometazon furoatın da üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamilelik sırasında kortikosteroid kullanan annelerin bebekleri hipoadrenalizm yönünden dikkatle gözlenmelidir.

TİOMOM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Tiotropiumun ve mometazon furoatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tiotropiumun sütle atıldığını göstermektedir. Diğer kortikosteroidler insan sütüne geçtiği için dikkatli olunmalıdır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da



TİOMOM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TİOMOM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

TİOMOM'un üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

Tiotropium ile ilişkili üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TİOMOM'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Meydana gelebilecek baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Tiotropium

Belirtilen sıklık düzeyleri, advers ilaç reaksiyonlarının ham insidans oranlarıdır. Bu bilgiler, 26 plasebo kontrollü klinik araştırmalardan dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerinde tiotropium grubundan (9,149 hasta) toplanmış verilere dayanmaktadır.

Yan 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).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Dehidratasyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, intraoküler basınç artışı

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpasyonlar

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Faranjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, epistaksis, larenjit, sinüzit

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Konstipasyon, stomatit, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı

Seyrek: Paralitik ileusunda dahil olduğu intestinal tıkanıklık, jinjivit, dil iltihabı, orofaringeal kandidiyaz, dizfaji

Bilinmiyor\*: Diş çürükleri

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, hipersensitivite (ani aşırılık reaksiyonları dahil)

Bilinmiyor\*: Anjiyonörotik ödem, deri reaksiyonları, deri ülseri, derinin kuruması

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

Bilinmiyor\*: Eklem şişliği

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonu

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

\*Tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastada tiotropium ile ilişkilendirilen olay yoktur ancak olaylar tiotropiuma bağlı advers ilaç reaksiyonları olarak düşünülmektedir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %4'ünde gözlenen yaygın istenmeyen etkiler ağız kuruluğu gibi antikolinergik istenmeyen etkilerdir. 26 klinik çalışmada gözlenen ağız kuruluğu tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastanın 18'inde (%0.2) tedaviye son vermeye yol açmıştır.

Antikolinergik etki ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler arasında glokom, konstipasyon, parolitik ileus dahil intestinal tıkanıklık ve de idrar retansiyonu yer alır.

Yaş artışı ile birlikte antikolinergik etkilerde de artış gözlenebilir.

#### Mometazon furoat

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

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 ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ )

Günde bir kez 200 mikrogram veya günde bir kez 400 mikrogram mometazon furoat doz uygulamalarında gözlenen istenmeyen etkiler

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Kandidiyazis

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Glokom, göz içi basıncında artış, katarakt

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Disfoni (günde bir kez 200 mikrogram doz)

Yaygın: Disfoni (günde bir kez 400 mikrogram doz)

#### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Palpitasyon

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

Yaygın: Faranjit

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ağız ve boğaz kuruluğu, dispepsi, kilo artışı

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

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker, pruritus ve gözler, yüz, dudaklar ve boğazda eritem ve ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Günde iki kez 200 mikrogram veya günde iki kez 400 mikrogram mometazon furoat doz uygulamalarında gözlenen istenmeyen etkiler

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Kandidiyazis (günde iki kez 200 mikrogram)

Çok yaygın: Kandidiyazis (günde iki kez 400 mikrogram)

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Glokom, göz içi basıncında artış, katarakt

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Disfoni

#### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Palpitasyon

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

Yaygın: Faranjit

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ağız ve boğaz kuruluğu, dispepsi, kilo artışı

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

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker, pruritus ve gözler, yüz, dudaklar ve boğazda eritem ve ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

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.

Pazarlama sonrası dönem boyunca, döküntü, kaşıntı, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon gibi hipersensivite reaksiyonları bildirimleri olmuştur. Astımın şiddetlenmesi (öksürük, nefes darlığı, vizing (hışiltı) ve bronkospazm gibi) bildirilmiştir.

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

##### Tiotropium

Yüksek dozlarda tiotropium bromür, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir. Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mcg tiotropium bromür dozuna kadar inhale tek doz sonrasında sistemik antikolinergik advers etkiler görülmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde 170 mcg'a kadar tiotropium bromür ile yedi günlük doz uygulaması sonrasında ağız kuruluğu dışında advers etki görülmemiştir. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür dozları ile uygulanan bir çoklu doz çalışmasında anlamlı istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

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

##### Mometazon furoat

Bu ilacın 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. Astımı kontrol altında tutmaya yetecek dozda mometazon furoat tedavisine devam edilebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

#### Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (antikolinergikler [tiotropium] ve glukokortikoidler [mometazon furoat])

ATC kodu:

Tiotropium için; ATC Kodu: R03BB04 Grup: Antikolinergikler

Mometazon için; ATC Kodu: R03BA07 Grup: Glukokortikosteroidler

## Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik 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. Bu antagonizma yarışmacı ve geri-dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, bronkoprotektif etkilerin doza bağımlı olduğu ve 24 saatten daha uzun sürdüğü görülmüştür. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemel  $M_3$  reseptörlerinden son derece yavaş dissosiyasyon olmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir dissosiyasyon yarı-ömrüne sahiptir. N-kuvaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, bronko-selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce, kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir.  $M_2$  reseptörlerinden dissosiyasyonu,  $M_3$  reseptörleriyle olduğundan daha hızlıdır ve bu durum,  $M_2$ 'ye karşı  $M_3$  için bir alt-tip reseptör selektivitesine yol açar. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş dissosiyasyonun klinikteki karşılığı, KOAH'ı olan kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

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

Klinik geliştirme programında yürütülen uzun süreli, randomize, çift-kör 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 açmış ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı olmuştur. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün görülmeye başlar ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılır. Tiotropium sabah ve akşam pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR) düzeylerinde, anlamlı bir iyileşme sağlar.

Tiotropium ile akciğer fonksiyonlarında görülen iyileşmeler, uzun dönemli çalışmalarda, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı olmuştur.

Tiotropium'un oluşturduğu bronkodilatasyon, 24 saatlik doz aralığı boyunca kalıcıdır ve sabah ya da akşamları uygulamasından bağımsızdır.

Uzun dönemli (6 ay ve 1 yıl) araştırmalarda, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuşlar ortaya çıkarılmıştır:

Tiotropium, dispneyi anlamlı derece iyileştirir (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu şekilde iyileşme tedavi dönemi süresince kalıcılık gösterir.

Tiotropium plaseboya kıyasla, KOAH alevlenmeleri sayısını anlamlı derecede azaltır ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirir.

Tiotropium, sağlığa bağlı yaşam kalitesini, hastalığa zɡ St.George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirir. Bu iyileşme, bütün tedavi dönemi süresince kalıcıdır.

Tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azaltır ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirir.

#### Mometazon furoat

Mometazon furoat lokal anti-enflamatuvar özelliklere sahip topikal bir glukokortikosteroiddir.

Mometazon furoatın anti-alerjik ve anti-enflamatuvar 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 (LT) salınmasını inhibe eder. Hücre kültüründe mometazon furoat'ın, interlökin (IL)-1, IL-5, IL-6 ve TNF-alfa 'nın sentezini ve salınmasını güçlü bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir; aynı zamanda LT retimi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye ve ayrıca insan CD4+T hücrelerinde Th<sub>2</sub> 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 reaksiyonlarını 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 inflamatuvar hücrelerdeki (total ve aktive eozinofiller) artışı da azalttığı gösterilmiştir. Bu verilerin klinik önemi bilinmemektedir.

Astımlı hastalarda, 4 hafta süreyle günde iki kez 200 mikrogramdan günde bir defa 1200 mikrograma kadar dozlarda tekrarlı inhale mometazon furoat uygulamalarında, hiçbir doz düzeyinde, klinikte önemli olabilecek HPA aksın baskılanması belirtisi görülmemiştir. İlaça bağlı belirlenebilir bir sistemik aktivite, sadece günde 1600 mikrogram dozunda ortaya çıkmıştır.

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

60 astım hastasını kapsayan, 28 günlük bir klinik araştırmada, günde bir defa 400 mikrogram, 800 mikrogram veya 1200 mikrogram, ya da günde iki defa 200 mikrogram mometazon furoat uygulaması, 24 saatlik plazma kortizolü eğri altı alanında (EAA) istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

28 gün süreyle günde iki defa 400 mikrogram, günde iki defa 800 mikrogram mometazon furoat veya günde bir defa 10 mg prednizon ile tedavi edilen 64 erişkin astım hastasında 24 saatlik plazma kortizol EAA değerlerinin karşılaştırıldığı aktif ve plasebo kontrollü bir araştırmada, günde iki defa mometazon furoat uygulamasının potansiyel sistemik etkisi değerlendirilmiştir. Günde iki defa 400 mikrogram mometazon furoat tedavisi, plazma kortizol EAA<sub>(0-24)</sub> değerlerini, plasebo değerlerine göre %10-25 oranında azaltmıştır. Günde iki defa 800 mikrogram mometazon furoat, plazma kortizol EAA<sub>(0-24)</sub> değerlerini, plasebo değerlerine göre %21-40 oranında azaltmıştır. Kortizoldeki azalma, günde bir defa 10 mg prednizondan sonra, plasebo veya mometazon furoat tedavi gruplarının herbirinden anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur.

12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü araştırmalarda mometazon furoat ile 200 mikrogram (günde bir defa akşamları)-800 mikrogram aralığındaki günlük dozlarla tedavinin sonucunda,

akciğer işlevinde FEV<sub>1</sub> ve pik ekspirasyon akımı ile ölçülen düzelme, astım semptomlarının kontrolünde düzelme ve beta-2 agonisti inhalasyonu gereksiniminde azalma gözlenmiştir. Maksimum yarar 1-2 hafta veya daha uzun süreden önce sağlanamamışsa da, bazı hastalarda tedavinin başlamasından sonra 24 saat içinde akciğer işlevlerinde düzelme gözlenmiştir. Akciğer işlevindeki düzelme tedavi boyunca devam etmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikleri

### Genel özellikler:

#### Emilim:

#### Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuvaterner amonyum bileşimidir 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, hedef organ olan akciğerde tutulur.

Kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabildiğini düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuvaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenir. Besinler tiotropiumun emilimini etkilememektedir.

#### Mometazon furoat

Mometazon furoatın oral inhalasyonunu takiben sistemik biyoyararlanım oranı, kısmen, yutulan ilacın akciğerler ve barsaklardan emilimin az olması ve yoğun bir pre-sistemik 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 ölçülen tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL'dir ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azalma gösterir. Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL'dir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Çalışmalar, tiotropiumun kan beyin bariyerini herhangi önemli bir düzeyde geçmediğini göstermektedir.

#### Mometazon furoat

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. Tek doz intravenöz uygulamadan sonra, değişmemiş madde %74 oranında idrarla atılır. Ester yapısında olan tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İntravenöz uygulama sonrasında dozun % 20'sinden azı, CYP450, 2D6 ve 3A4 tarafından, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize edilir.

Karaciğer mikrozomlarındaki in vitro çalışmalar enzimatik yolun CYP 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri, kinidin, ketokonazol ve gestoden tarafından etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Böylelikle, CYP 2D6 ve 3A4 dozunun daha az bir kısmının eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadır. Tiotropium bromür insan karaciğer mikrozomlarında terapötik konsantrasyonların üstünde bile CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A'yı inhibe etmemektedir.

#### Mometazon furoat

Mometazon furoat araştırılan bütün türlerde büyük oranda metabolize edilmiştir. İn hale 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 PF450 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. 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. 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 furoat

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 intravenöz ve kuru toz inhalasyonu olarak verildiğinde terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

##### Mometazon furoat

Veri mevcut değildir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Tiotropium

#### Geriyatrik hastalar:

Başlıca renal yolla atılan tüm ilaçlarda beklenildiği gibi artan yaş, böbrek fonksiyonlarında azalma ile açıklanabilen, tiotropium bromür renal klerensinde (58 yaşından küçük KOAH 'lı hastalarda 326 mL/dak, 70 yaşından büyük KOAH 'lı hastalarda 163 mL/dak) azalma ile ilişkili

olmuştur. İnhalasyondan sonra idrarda tiotropium bromür atılımı %14 (genç sağlıklı gönüllü bireyler)-yaklaşık %7 (KOAH 'lı hastalar) oranında azalmıştır. Bununla birlikte plazma konsantrasyonları bireylere ait ve bireyler arası değişkenlikle karşılaştırıldığında KOAH 'lı hastalarda ilerleyen yaşla birlikte anlamlı oranda değişmemiştir (kuru toz inhalasyonundan sonra  $EAA_{0-4sa}$  değerinde %43 oranında artış).

#### Böbrek yetmezliği:

Başlıca renal yoldan atılıma uğrayan diğer ilaçlarda olduğu gibi, böbrek yetmezliği hem intravenöz infüzyon hem de kuru toz inhalasyonundan sonra artan ilaç plazma konsantrasyonları ve azalan renal ilaç klerens ile ilişkili olmuştur. Yaşlı hastalarda sık karşılaşılan bir durum olan hafif şiddette böbrek yetmezliğinde ( $CL/CR$  50-80 ml/dak) tiotropium bromür plazma konsantrasyonlarında hafif bir artış meydana gelmiştir (intravenöz infüzyon sonrasında  $EAA_{0-4sa}$  'da %39 oranında artış). Orta-şiddetli böbrek yetmezliği durumunda ( $CL/CR$  <50 ml/dak), intravenöz tiotropium bromür uygulaması plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkması ile sonuçlanmıştır ( $EAA_{0-4sa}$  değerinde %82 oranında artış) (kuru toz inhalasyonundan sonra ki plazma konsantrasyonları ile doğrulanmıştır).

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tiotropium bromür farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiye sahip olacağı beklenmemektedir. Tiotropium bromür başlıca renal eliminasyon yoluyla (genç sağlıklı gönüllülerde %74 oranında) ve basit enzimatik olmayan ester ayrışması ile farmakolojik olarak inaktif bileşenlerine parçalanmaktadır.

Mometazon furoat

Veri mevcut değildir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tiotropium

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi gibi klasik çalışmalarda gözlenen birçok etki tiotropium bromürün antikolinergik etkileri ile açıklanabilir. Hayvanlarda tipik olarak azalmış besin tüketimi, kilo alımı engellenmesi, ağız kuruluğu, azalmış lakrimal ve salivasyon, göz bebeğinin anormal büyümesi, artmış kalp atış hızı gözlenmiştir. Tekrarlı doz

toksisite çalışmalarından bildirilen diğer ilişkili advers etkiler: sıçanlarda ve farelerde rinit, nazal boşluğun ve larinksin epitel değişimleri ile beliren solunum yolunun hafif şiddette tahriş olması ve sıçanlarda mesanede taş oluşumu ve proteinimsi birikintiler ile birlikte prostat.

Hamilelik, embriyonel/fetusa ilişkin gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili zararlı etkiler sadece maternal olarak toksik doz seviyelerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Solunumsal (tahriş), ürogenital (prostat) değişiklikler ve üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir. Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

#### Mometazon furoat

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

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 fleksiyonu. Aynı zamanda, sıçanlar, tavşanlar ve farelerde maternal kilo alımında azalma, fetal büyüme üzerine etki (düşük fetal ağırlık ve/veya kemiklemede gecikme) ve farelerde yenidoğanların sağ kalımında azalma gözlenmiştir.

Farelerde uzun süreli karsinojenisite çalışmalarında, mometazon furoatın inhalasyonu ile tümör insidansında istatistik olarak anlamlı herhangi bir artış görülmemiştir.

Mometazon furoat standart in vitro ve in vivo testlerde standard 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 saklayınız.

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

60 ve 120 kapsül, PVC/PVDC/Alü blister ambalajlarda inhalasyon cihazı içeren karton kutuda kullanma talimatı ile beraber sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

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

239/70

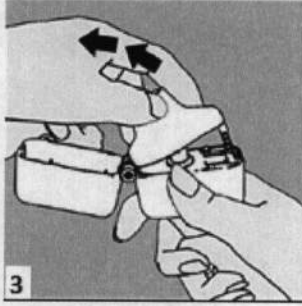
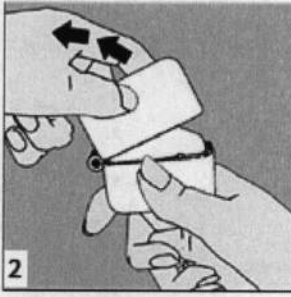
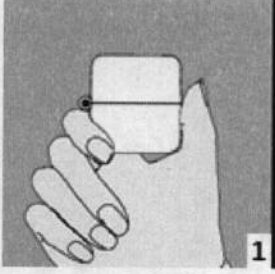
## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:25.01.2012

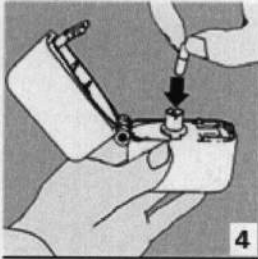
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

## İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

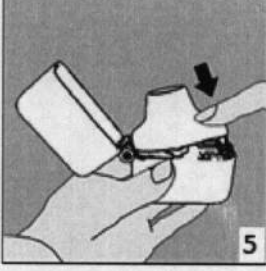


1., 2. ve 3. Toz başlığını yukarı doğru çekerek açınız. Daha sonra ağızlık parçasını açınız.

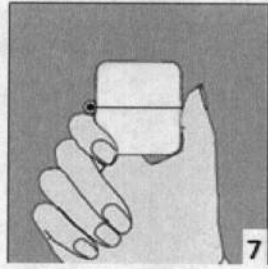
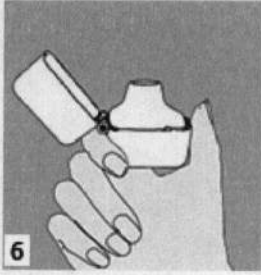




4. Blister ambalajından bir TIOMOM inhalasyon için toz içeren kapsülü çıkarınız (kullanımdan hemen önce çıkarınız) ve şekilde gösterildiği gibi merkezi hazneye yerleştiriniz. Kapsülün hazneye hangi yönde yerleştirildiği önemli değildir.

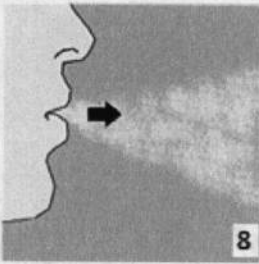


5. Ağızlık parçasını bir “klik” sesi duyuncaya değin **sıkıca** kapatınız. Toz başlığını açık bırakınız.



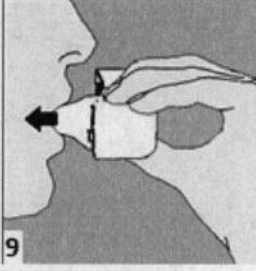
6. ve 7. İnhalasyon cihazını ağızlık parçası yukarıda olacak şekilde tutunuz ve kapağı bastırarak kapatınız.

Böylece kapsülde delikler açılacak ve nefes aldığınızda ilacın salıverilmesini sağlayacaktır.



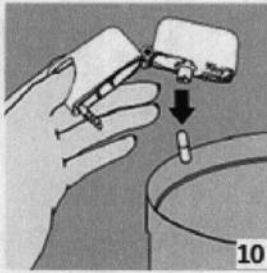
8. Nefesinizi tam olarak veriniz.

Önemli: Hiçbir zaman ağızlık parçasına doğru nefes vermeyiniz.



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

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



10. Ağızlık parçasını yeniden açınız. Cihazı çevirerek kullanılmış kapsülü çıkarınız ve atınız.

Sonrasında ağızınızı su ile çalkalayınız. Ağızlık parçasını ve toz başlığını kapatınız ve inhalasyon cihazınızı yerine kaldırınız.

### **İnhalasyon cihazının temizleme işlemi**

İnhalasyon cihazını ayda bir kez yıkayınız. Kapağı ve ağızlığı açınız. Cihazı sıcak su ile yıkayarak içerisindeki tozlardan arındırınız. Cihaz içerisindeki suyu boşaltarak kağıt bez üzerine kapak, ağızlık ve gövde kısımları açık kalacak şekilde kurumaya bırakınız. 24 saat kurumaya bırakılan cihaz kullanılmaya hazırdır. Eğer ihtiyaç varsa ağızlık kısmının dış yüzeyi ıslak olmayan nemli bir bezle silinebilir.