

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXHALER 12 mcg / 250 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir inhalasyon kapsülü içinde (ağız parçasından çıkan doz)

Formoterol fumarat dihidrat 12 mcg

Flutikazon propiyonat 250 mcg

Her uygulamadan sonra hastaya ulaşan doz; formoterol fumarat dihidrat için 10 mcg, flutikazon propiyonat için 220 mcg'dır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu, sert kapsül

Beyaz ya da beyazımsı toz içeren, pembe şeffaf kapak ve renksiz şeffaf gövdeli kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FİXHALER sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

Hastalar, belirtileri olmasa dahi optimum fayda için FİXHALER'i düzenli olarak kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Hastaların düzenli olarak doktor kontrolünde bulundurularak aldıkları FİXHALER dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı ve sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir.

Doz, belirtileri etkili olarak kontrol eden en düşük doza ayarlanmalıdır. Günde 2 kez uygulanan FİXHALER ile belirtilerin kontrolü sağlandığında, doz semptomların etkin kontrolü sağlandığı en düşük doza titre edilmelidir. FİXHALER en düşük dozu ile astım kontrolü sağlandığında tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse tek başına inhale kortikosteroid içeren tedaviye geçilmelidir.

KOAH hastalarında FİXHALER kullanımı ile ilgili bir veri mevcut değildir. KOAH hastalarında kullanılmamalıdır.

Eğer hasta yalnız inhale kortikosteroid tedavisi ile yeterli derecede kontrol edilemiyorsa tedavinin terapötik olarak eşdeğer kortikosteroid dozunda FİXHALER ile değiştirilmesi astım kontrolünde düzelme sağlayabilir. Astımı yalnız inhale kortikosteroid tedavisi ile yeterli derecede kontrol edilebilen hastalarda tedavinin FİXHALER ile değiştirilmesi astım kontrolünü sürdürürken kortikosteroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir.

Tavsiye Edilen Dozlar:

12 yaş ve üzeri adolesanlar ve yetişkinler

Günde 2 kez 1 inhalasyon FİXHALER 12 mcg / 250 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

Uygulama şekli:

FİXHALER sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda FİXHALER kullanımı ile ilgili bir veri mevcut değildir. Bu hastalar, semptomların etkin kontrolünü sağlayacak en düşük doza titre ettirmek üzere düzenli olarak hekim tarafından izlenmelidir. Sistemik dolaşıma geçen formoterol ve flutikazon fraksiyonlarının primer olarak karaciğer yolu ile metabolize edildiğinden ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış bir maruziyet beklenebilir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda FİXHALER kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi uygulanan çocuklarının boyunun düzenli olarak izlenmesi önerilir. Büyüme yavaşlarsa, inhale kortikosteroid dozunun mümkünse etkili astım kontrolünün sağlandığı en düşük doza azaltılması amacıyla tedavi değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastanın bir pediyatrik solunum uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

12 yaşından küçük çocuklarda FİXHALER kullanımına ilişkin sadece sınırlı veriler bulunmaktadır. Daha fazla veriye ulaşılan dek, FİXHALER kullanımı 12 yaşından küçük çocuklarda önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

FİXHALER, bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. 6.1 Yardımcı Maddeler Listesi).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Normalde, astım tedavisi basamaklı bir programı izlemelidir ve hastaların yanıtları klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleri ile izlenmelidir.

FİXHALER, hızlı ve kısa sürede etki gösteren bir bronkodilatör gereken akut astım semptomlarının tedavisi için kullanılmamalıdır. Hastalara, akut astım krizlerinin giderilmesi için ilaçlarını her zaman yanlarında bulundurmaları önerilmelidir.

Egzersiz astımında FİXHALER'in profilaktik kullanımı üzerinde çalışılmamıştır. Bu kullanım için, hızlı etki gösteren başka bir bronkodilatör düşünülmelidir.

Hastalara, semptom olmayan zamanlarda bile FİXHALER dozunu reçetelendirilen şekilde almaları hatırlatılmalıdır.

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

FİXHALER tedavisi sırasında astıma bağlı ciddi advers olaylar ve alevlenmeler gerçekleşebilir. Hastalardan tedaviye devam etmeleri, ancak FİXHALER başladıktan sonra astım semptomları kontrolsüz olarak kalırsa veya kötüleşirse tıbbi yardım almaları istenmelidir.

FİXHALER, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

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

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

Astımı yatıştırmak için kısa etki süreli bronkodilatörlerin kullanımında artış gerekiyorsa, kısa etki süreli bronkodilatörler daha az etkili olmaya başladıysa veya etkisizse veya astım semptomları sürüyorsa, bunlar astım kontrolünün kötüleşme göstermesinin ve tedavinin değişmesinin bir işareti olabileceğinden, hasta doktoru tarafından mümkün olan en kısa sürede muayene edilmelidir.

Astım kontrolünde ani ve ilerleyen kötüleşme potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir ve hasta acil tıbbi değerlendirmeye girmelidir. Kortikosteroid tedavisinin artırılması düşünülmelidir. Ayrıca, geçerli FİXHALER dozu yeterli astım kontrolü sağlayamadığında hasta tıbbi açıdan incelenmelidir. Ek kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Astım semptomları kontrol edildiğinde, FİXHALER dozunun giderek azaltılması düşünülmelidir. Tedavide basamaklar azaltıldıkça hastaların düzenli şekilde incelenmesi önemlidir. Etkili olan en düşük FİXHALER dozu kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

FİXHALER tedavisi, alevlenme riski nedeniyle astım hastalarında aniden durdurulmamalıdır. Tedavi hekimin gözetimi altında titre edilerek azaltılmalıdır.

Astımın klinik semptomlarının alevlenmesi akut solunum yolu bakteriyel enfeksiyonu nedeniyle oluşabilir ve tedavisi uygun antibiyotikler, inhale kortikosteroidlerin artırılması ve kısa süreli bir oral kortikosteroid kürü gerektirebilir. Kurtarma ilacı olarak hızlı etkili inhale bir bronkodilatör kullanılmalıdır. Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlarda olduğu gibi, FİXHALER pulmoner tüberküloz, inaktif tüberküloz veya solunum yolunun fungal, viral veya diğer enfeksiyonları bulunan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. FİXHALER kullanılıyorsa, bu tür enfeksiyonlar her zaman yeterli ölçüde tedavi edilmelidir.

Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

FİXHALER, tirotoksikoz, feokromositoma, diabetes mellitus, hipokalemi bulunan hastalar veya düşük serum potasyum düzeylerine eğilimli hastalar, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma veya iskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler veya şiddetli kalp yetmezliği gibi diğer şiddetli kardiyovasküler bozukluklara yatkın hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Potansiyel olarak, ciddi hipokalemi yüksek dozda beta agonisti nedenli olabilir. Beta agonistlerinin hipokalemi oluşturabilen veya hipokalemi etkisini güçlendirebilen ilaçlarla (örn. ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler) birlikte eşzamanlı tedavisi beta agonistinin olası hipokalemi etkisine katkıda bulunabilir. Kurtarma bronkodilatörlerinin çeşitli kullanımları bulunan, stabil olmayan astımda, ilişkilendirilen riskin hipoksi ile artırılabilir olması nedeniyle akut şiddetli astımda ve hipokalemi advers etkilerinin arttığı diğer rahatsızlıklarda özel dikkat önerilir. Bu durumlar sırasında serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

QT aralığının uzadığı hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Formoterolün kendisi QT aralığını uzatabilir.

Tüm beta agonistleri için, diyabetik hastalarda kan şekeri için ek kontroller düşünülmelidir. Özellikle geçmiş sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal fonksiyonunun azaldığını düşündürecek bir durum varsa, hastalar FİXHALER tedavisine geçirilirken dikkatli olunmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamadan sonra hırıltılı solunum ve nefes yetmezliğinde hızlı bir artışla paradoksik bronkospazm gerçekleşebilir. Paradoksik bronkospazm hızlı etkili inhale bronkodilatörlere yanıt verir ve hemen tedavi edilmeli, FİXHALER kullanımı hemen bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Özellikle uzun süreli olarak yüksek dozlarda kullanılan herhangi bir inhale kortikosteroid ile sistemik etkiler oluşabilir. Bu etkilerin oluşmasının olasılığı oral kortikosteroidlere göre daha azdır. Olası sistemik etkiler, Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanması, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt glokomu ve daha nadir şekilde, psikomotor hiperaktivitesi, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda) dahil olmak üzere bir dizi psikolojik ve davranışsal etkileri içerir. Bu nedenle hastanın düzenli şekilde incelenmesi ve inhale kortikosteroid dozunun astımın etkili kontrolünün sağlandığı en düşük doza azaltılması önemlidir.

Yüksek dozda inhale kortikosteroidlerle hastaların uzun süreli tedavisi adrenal baskılanması ve akut adrenal kriz ile sonuçlanabilir. Yüksek dozda flutikazon propiyonat (tipik olarak ≥ 1000 mikrogram/gün) kullanan 16 yaşın altındaki çocuklar ve ergenler özel olarak risk altında olabilir. 500- 1000 mikrogram flutikazon propiyonat dozları ile çok nadir olarak adrenal baskılanması ve akut adrenal kriz olguları tanımlanmıştır. Potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlar, travma, ameliyat, enfeksiyon veya dozda hızlı azalmaları içerir. Semptomlarının anlaşılması genellikle güçtür ve anoreksi, karın ağrısı, kilo verme, yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, hipotansiyon, bilinç kaybı, hipoglisemi ve nöbetleri içerebilir.

Stres sırasında ve elektif cerrahi gerçekleştirilecek zamanlarda ek sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisinin faydaları oral steroid ihtiyacını en aza indirmelidir, ancak oral steroidlerden geçiş yapan hastalar belirli bir süre adrenal rezerv bozukluğu riski altında olabilir. Geçmişte yüksek dozda acil kortikosteroid tedavisi gerektiren hastalar da risk altında olabilir. Bu reziduel bozukluk olasılığı, stres oluşturması olası acil ve elektif durumlarda her zaman akılda tutulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Adrenal bozukluk boyutu elektif prosedürlerden önce uzman tavsiyesi gerektirebilir. Adrenal fonksiyon bozukluğu olması olası durumlarda, hipotalamik pitüiter adrenokortikal (HPA) aks fonksiyonu düzenli şekilde izlenmelidir.

Flutikazon propiyonatın güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyonunda sistemik yan etkilerin riskinde artış bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.5).

Hasta sabit dozlu kombinasyon inhalelerinin profilaktik bir tedavi olduğunun ve bu nedenle optimum fayda alınması için asemptomatik zamanlarda bile düzenli kullanılması gerektiğinin farkında olmalıdır.

Sistemik dolaşıma ulaşan flutikazon ve formoterol fraksiyonlarının birincil olarak hepatik metabolizma ile elimine edilmesi nedeniyle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyette artış beklenebilir.

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdırlar.

KOAH hastalarındaki pnömoni risk faktörleri arasında; sigara içimi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FİXHALER ile ilaç etkileşimi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

FİXHALER'in bir bileşeni olan flutikazon propiyonat bir CYP 3A4 substratıdır. Güçlü CYP 3A4 inhibitörlerinin (örn. ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefinavir, sakuinavir, ketokonazol, telitromisin) FİXHALER ile kısa süreli birlikte kullanımının etkileri minör klinik öneme sahiptir, ancak uzun süreli tedavide dikkatli olunmalıdır ve mümkünse bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Faydasının sistemik glukokortikoid yan etkilerin riskindeki artıştan daha fazla olmadığı sürece, özellikle ritonavir ile birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır. İnhale flutikazon propiyonat için bu etkileşim hakkında bilgi bulunmamaktadır, ancak flutikazon propiyonat plazma düzeylerinde belirgin bir artış beklenmektedir. Cushing sendromu ve adrenal baskılanma olguları raporlanmıştır.

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (lup veya tiyazid diüretikleri gibi) uygulanması nedenli olabilecek EKG değişiklikleri ve/veya hipokalemi, özellikle önerilen beta agonist dozu

aşıldığında akut olarak beta agonistleri ile kötüleşebilir. Bu etkilerin klinik anlamlılığı bilinmiyor olsa da, potasyum tutucu olmayan diüretikler ile beta agonistin birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunması önerilir. Ksantin türevleri ve glukokortikosteroidler beta agonistlerin olası hipokalemi etkisine katkıda bulunabilir.

L-Dopa'ya ek olarak, L-tiroksin, oksitosin ve alkol de β_2 semptomimetiklerine karşı kardiyak toleransı düşürebilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özelliklere sahip maddeler dahil olmak üzere monoamin oksidaz inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi hipertansif reaksiyonlara zemin hazırlayabilir.

Halojenli hidrokarbonlar ile eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artışı bulunmaktadır.

Diğer beta adrenerjik ilaçların eşzamanlı kullanımının potansiyel olarak ek bir etkisi bulunabilir.

Digitalis glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmi riskini artırabilir.

Diğer beta agonistleri ile olduğu gibi, formoterol fumarat, trisiklik antidepresanlar veya monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi sırasında ve bırakılmalarının hemen ardından iki haftalık süre boyunca veya QT aralığını uzattığı bilinen antipsikotikler (fenotiyazinler dahil), kinidin, disopiramid, prokainamid ve antihistaminler gibi diğer ilaçlar ile tedavi edilen hastalara dikkatle uygulanmalıdır. QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ventriküler aritmi riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

Herhangi bir yoldan ek adrenerjik ilaçlar uygulanacaksa, formoterolün farmakolojik olarak öngörülebilir sempatik etkilerinin güçlenebilecek olması nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri (beta blokörler) ve formoterol fumarat eşzamanlı olarak uygulandığında birbirinin etkisini inhibe edebilir. Beta blokörler ayrıca astımlı hastalarda şiddetli bronkospazm oluşturabilir. Bu nedenle, astımlı hastalar normalde beta blokörler ile tedavi edilmemelidir ve bu duruma glokom tedavisi için göz damlası olarak kullanılan beta blokörler dahildir. Ancak, belirli koşullar altında (örn. kalp krizinin ardından koruma amaçlı olarak), astımlı hastalarda beta blokörlerinin kullanımı yerine kabul edilebilir alternatif bulunmayabilir. Bu durumda, dikkatle uygulanması gerekse de kardiyoselektif beta blokörler düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bildirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FIXHALER' in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu dönemdeki kadınlar bu ilacı kullanacaklarsa etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte kullanım ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İlaç kullanımı ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

Uterus kontraktilesi üzerine beta agonistin etkisi olduğundan, FİXHALER'in doğum sırasında kullanımı faydanın risklere ağır geldiği hastalar ile sınırlı olmalıdır.

Laktasyon dönemi

Flutikazon propiyonat veya formoterol fumaratın insanlarda anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen bebek için risk göz ardı edilemez. Bu nedenle, emzirmenin bebek için faydası ve tedavinin kadın için faydası göz önüne alınarak, emzirmeyi bırakma veya FİXHALER tedavisini bırakma konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

FİXHALER uygulamasının ardından fertilite üzerindeki etkilere ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, her bir etkin maddenin klinik açıdan ilişkili dozlarda uygulanmasının ardından fertilite üzerine etki görülmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FİXHALER'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamakta veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Pnömoni (KOAH'lı hastalarda)

Seyrek: Ağızda kandidiyaz, oral fungal enfeksiyonlar, sinüzit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia dahil uyku bozuklukları

Seyrek: Anormal rüyalar, ajitasyon

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, anksiyete, depresyon, agresyon, davranışsal değişiklikler (ağırlıklı olarak çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, titreme, baş dönmesi

Seyrek: Disguzi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı, ventriküler ekstrasistol

Seyrek: Angina pectoris, taşikardi

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Astım alevlenmesi, disfoni, boğaz tahrişi

Seyrek: Dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Diyare, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Seyrek: Periferik ödem, asteni

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamadan sonra hırıltılı solunum ve nefes yetmezliğinde hızlı bir artışla paradoksik bronkospazm gerçekleşebilir. Paradoksik bronkospazm hızlı etkili inhale bronkodilatörlere yanıt verir ve hemen tedavi edilmeli, FİXHALER kullanımı hemen bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi başlatılmalıdır.

FİXHALER'in flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat içermesi nedeniyle, bu maddeler için raporlananlar ile aynı istenmeyen etki paterni gerçekleşebilir. Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat ile ilişkilendirilmiştir.

Flutikazon propiyonat: Ürtiker, pruritus, anjiyoödem (temel olarak yüz ve orofaringeal), anafilaktik reaksiyonlar dahil hipersensitivite reaksiyonları. Özellikle uzun süreli olarak reçetelendirilen yüksek dozlarda inhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri oluşabilir. Bunlar Cushing Sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanması, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom, kontüzyon, cilt atrofisi ve enfeksiyonlara yatkınlığı içerebilir. Strese adapte olma yeteneği azalabilir. Ancak, inhale kortikosteroidlerle birlikte tanımlanan sistemik etkilerin oluşma olasılığı oral kortikosteroidlerden daha azdır. Yüksek dozda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi klinik açıdan anlamlı adrenal baskılanması ve akut adrenal kriz ile sonuçlanabilir. Stres durumlarında ek sistemik kortikosteroid tedavisi gerekli olabilir (travma, ameliyat, enfeksiyon).

Formoterol fumarat: Hipersensitivite reaksiyonları (hipotansiyon, ürtiker, anjiyonörotik ödem, prurit, ekzantem), QT aralığının uzaması, hipokalemi, mide bulantısı, miyalji, kan laktat düzeylerinde artış. Formoterol gibi beta agonistleriyle tedavi insulin, serbest yağ asidi, gliserol ve keton cisimciklerinin kan düzeylerinde artış ile sonuçlanabilir.

FİXHALER'e karşı hipersensitivite reaksiyonu oluşması durumunda, herhangi bir hipersensitivite reaksiyonu için standart tedaviye uygun şekilde tedavi başlatılmalı, bu tedavi antihistamin ve gereken şekilde başka tedavilerin kullanımını içerebilir, FİXHALER'in hemen bırakılması gerekebilir ve alternatif bir astım tedavisi başlatılması gerekebilir.

Disfoni ve kandidiyaz, ürünün kullanımının ardından gargara yapılarak veya ağız suyla çalkalanarak veya dişler fırçalanarak giderilebilir. Semptomatik kandidiyazis, FİXHALER ile tedaviye devam edilirken topikal anti-fungal ile tedavi edilebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

FİXHALER ile doz aşımına ilişkin veri bulunmamaktadır, ancak, her iki etken madde ile doz aşımına ilişkin veriler aşağıda verilmiştir:

Formoterol fumarat:

Formoterol doz aşımının beta agonistleri için tipik olan etkilerin şiddetlenmesine yol açması olasıdır; bu durumda angina, hipertansiyon veya hipotansiyon, çarpıntı, taşikardi, aritmi, QT uzaması, baş ağrısı, titreme, sinirlilik, kas krampları, ağız kuruluğu, insomnia, yorgunluk, halsizlik, nöbetler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, mide bulantısı ve kusma gibi belirtiler gözlemlenebilir.

Formoterol doz aşımı tedavisi ilacın bırakılması ile birlikte uygun semptomatik ve/veya destekleyici tedavilerin başlatılmasından oluşur. Bu ilaçların bronkospazm oluşturabileceği göz önünde tutularak, kardiyoselektif beta blokörlerinin makul ölçüde kullanımı düşünülebilir. Formoterol aşırı dozu durumunda diyalizin faydalı olup olmadığını belirlemek için yetersiz kanıt bulunmaktadır. Kardiyak izleme önerilmektedir.

FİXHALER tedavisinin ilacın beta agonisti bileşeninin doz aşımından ötürü bırakılması gerekiyorsa, uygun replasman steroid tedavisinin sağlanması düşünülmelidir. Hipokalemi oluşabileceği için serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. Potasyum replasmanı düşünülmelidir.

Flutikazon propiyonat:

Flutikazon propiyonat ile akut doz aşımı genellikle klinik bir sorun oluşturmaz. Yüksek miktarda ilacın kısa sürede solunmasının ardından tek zararlı etki hipotalamik pitüiter adrenokortikal (HPA) aks fonksiyonunun baskılanmasıdır. HPA aks fonksiyonu, plazma kortizol ölçümleri ile doğrulanan şekilde, genellikle birkaç gün içerisinde geri kazanılır. İnhalasyonla kortikosteroid ile tedavi astımı kontrol etmek için önerilen dozda sürdürülmelidir.

Seyrek akut adrenal kriz olgularına ait raporlar bulunmaktadır. Yüksek dozda flutikazon propiyonat kullanan 16 yaşın altındaki çocuklar ve ergenler (tipik olarak ≥ 1000 mikrogram/gün) özel risk altında olabilir. Gösterilen semptomlar belirsiz olabilir (anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve hipotansiyon). Tipik adrenal kriz semptomları bilinç kaybı, hipoglisemi ve/veya nöbetlerdir.

Çok yüksek dozların kronik kullanımının ardından, bir miktar adrenal korteks atrofisi ve HPA aks baskılanması oluşabilir. Adrenal rezerv izlenmesi gerekli olabilir. Olası sistemik etkiler Cushing Sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanması, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomu içerir. (bkz. bölüm 4.4)

Kronik doz aşımı tedavisinde, oral veya sistemik kortikosteroidler stres durumunda gerekli olabilir. Kronik doz aşımı olarak değerlendirilen tüm hastaların, steroid bağımlılığı varsa, sistemik bir kortikosteroidin uygun bir idame dozu ile tedavi edilmesi gerekir. Stabilize edildiklerinde, tedavi semptom kontrolü için önerilen dozda inhale kortikosteroid ile devam ettirilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kortikosteroidler ya da diğer ilaçlarla kombine adrenerjikler – Antikolinerjikler hariç

ATC Kodu: R03A K11

Etki mekanizması

FİXHALER farklı etki mekanizmalarına sahip formoterol ve flutikazon propiyonat içerir. Formoterol belirtilere karşı korurken, flutikazon propiyonat akciğer fonksiyonlarını düzeltir ve alevlenmeleri önler. FİXHALER eşzamanlı olarak beta-agonist ve inhale kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalar için daha uygun bir rejim sunabilir. Her iki ilacın da etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir:

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat inhalasyon yoluyla tavsiye edilen dozlarda verildiğinde akciğerlerde güçlü bir glukokortikoid anti-enflamatuvar etki göstererek astım belirtilerini ve alevlenmelerini azaltır.

Formoterol fumarat

Formoterol güçlü, seçici bir beta2-adrenerjik uyarıcıdır. Geri dönüşlü soluk yolu tıkanmaları olan hastalarda bronkodilatör bir etki gösterir. Etkisi çabuk (1-3 dakika içinde) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgindir. Terapötik dozlarda kardiyovasküler etkileri önemsizdir ve ara sıra görülür.

Formoterol, pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden lökotrienlerin ve histaminin salıverilmesini inhibe eder. Hayvanlarda yapılan deneylerde; ödemin ve iltihap hücrelerinin toplanmasının inhibisyonu gibi bazı antiinflamatuvar özellikler gözlenmiştir.

Kobay trakeasındaki in vitro çalışmalar; rasemik formoterolün ve bunun (R,R)- ve (S,S)-enantiomerlerinin, ileri derecede selektif beta2-adrenoseptör agonistleri olduklarını göstermiştir. (R,R)-enantiomerden 800-1000 kat daha az potent olan (S,S)-enantiomeri, (R,R)-enantiomerin trakea düz kası üzerindeki aktivitesini etkilemez. Enantiomerlerden herhangi birinin rasemik karışıma tercih edilmesini gerektirecek herhangi bir farmakolojik neden yoktur. İnsanda inhale edilen alerjenlerin, egzersizin, soğuk hava, histamin veya metakolinin neden olduğu bronkospazmı önlemede formoterolün etkili olduğu gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Hayvanlarda veya insanlarda inhalasyon yoluyla birlikte uygulanan formoterol ve flutikazon propiyonatın birbirlerinin farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir bulgu yoktur.

Bu nedenle farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

Flutikazon propiyonat

Emilim:

Astım ya da KOAH hastalarında flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha az derecede olduğu görülmüştür. Sistemik absorpsiyon başlıca akciğerlerden gerçekleşir ve başlangıçta hızlı olup daha sonra yavaşlamaktadır. Kalan inhale doz yutulabilir, fakat yutulan kısım sudaki düşük çözünürlüğü ve %1'den daha az oral biyoyararlanımla sonuçlanan sistemik absorpsiyon öncesi metabolizmasından dolayı sistemik maruziyete çok az katkıda bulunmaktadır. İn hale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Dağılım:

Flutikazon propiyonat kararlı durumda geniş bir dağılım hacmine (yaklaşık 300 L) sahiptir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı orta derecede yüksektir (%91).

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonat başlıca sitokrom P450 enzimi olan CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asit metabolitine metabolize olarak sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Flutikazon propiyonatın sistemik maruziyetinde artış potansiyeli olduğundan bilinen CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu yüksek plazma klerensi (1150 ml/dak) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatın renal klerensi ihmal edilebilir düzeydedir (%0.2'den az) ve metabolit olarak %5'ten azdır.

Formoterol fumarat

Formoterolün terapötik doz aralığı günde iki kez 12-24 mikrogramdır. Formoterolün plazma farmakokinetiği verileri sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve KOAH hastalarında terapötik dozların inhale edilmesi ile derlenmiştir. İdrarda saptanan ve sistemik maruziyetin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan değişime uğramamış formoterol düzeyleriyle, plazmadaki ilaç farmakokinetiği verileri arasında korelasyon vardır. İdrar ve plazma için hesaplanan eliminasyon yarı ömürleri birbirine yakındır.

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde formoterol fumaratın 120 mikrogramlık tek bir doz inhalasyonunu takiben, formoterol hızla plazmaya geçerek inhalasyonu izleyen 5 dakika içerisinde, maksimum konsantrasyon olan 266 pmol/l'ye ulaşmıştır. 12 hafta boyunca günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen KOAH hastalarında inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6 saat sonraki ortalama plazma formoterol konsantrasyonları; sırasıyla 11.5-25.7 ve 23.3-50.3 pmol/l arasında değişmiştir.

Formoterolün ve/veya (R,R) ve (S,S) enantiomerlerinin kümülatif üriner itrahını araştıran çalışmalar, dolaşımdaki formoterol miktarının inhale edilen doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (12-96 mikrogram).

12 hafta süreyle günde 2 defa 12 mikrogram veya 24 mikrogram inhalasyonundan sonra idrarla atılan, değişikliğe uğramamış formoterol düzeyleri, astım hastalarında %63 ve %73 (ilk dozla son doz karşılaştırıldığında), KOAH hastalarında %19 ve %38 arasında değişen oranlarda yükselmiştir. Bu veriler, tekrarlanan dozlarda kullanılan formoterolün plazmada sınırlı olarak biriktiği izlenimini vermektedir. Tekrarlayan dozlardan sonra enantiomerlerden birinin, diğerinden daha fazla biriktiğine tanık olunmamıştır.

İnhale edilen diğer ilaçlar için bildirildiği üzere inhaler aracılığıyla kullanılan formoterol dozunun çok büyük bölümü yutulmakta ve daha sonra gastrointestinal kanaldan emilmektedir. 3 H ile işaretlenmiş 80 mikrogram formoterolün, iki gönüllüye oral olarak verilmesinin ardından dozun en az %65'i emilmiştir.

Dağılım:

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür. Bunun önemli bir kısmı (%34) insan serum albüminine bağlanır. Terapötik dozlar ile erişilen konsantrasyon aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Biyotransformasyon:

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjugasyonu ve ardından yine sülfat konjugasyonun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunda (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunda (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzimin katalizör rolünü oynuyor olması; formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilac etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

Eliminasyon:

12 hafta boyunca günde 2 defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumaratla tedavi edilen astım ve KOAH hastalarında, verilen dozun sırasıyla yaklaşık %10'u ve %7'si değişikliğe uğramamış olarak idrarda saptanmıştır. İdrardaki, değişikliğe uğramamış formoterolün; 12-120 mikrogram arasında değişen tek dozların verildiği sağlıklı gönüllülerdeki ve tek ve tekrarlanan dozlar kullanan astım hastalarındaki %40'ının (R,R), %60'ının (S,S)-enantiomeri olduğu görülmüştür. İlaç ve metabolitleri vücuttan tamamen atılırlar; bir oral dozun yaklaşık 2/3'si idrarla ve 1/3'i feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klerensi 150 ml/dakikadır.

Sağlıklı gönüllülerde 120 mikrogram tek doz formoterol fumarat inhalasyonundan sonra, idrarla atılma oranlarından hesaplanan, plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü, formoterolde 10 saat; (R,R) ve (S,S)- enantiomerlerinde ise sırasıyla 13.9 ve 12.3 saat ölçülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Kombinasyon halinde birlikte veya ayrı ayrı uygulanan formoterol fumarat ve flutikazon propiyonat ile gerçekleştirilmiş hayvan çalışmalarında gözlenen toksisite, temel olarak aşırı farmakolojik aktivite ile ilişkilendirilmiş etkilerden oluşmuştur. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler formoterol uygulaması ile ilişkilidir ve hiperemi, taşikardi, aritmi ve miyokart lezyonlarını içermektedir. Kombinasyonun uygulanması ile toksisitede artış veya beklenmeyen bulguların gerçekleştiği gözlenmemiştir.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde *formoterol-flutikazon kombinasyonu* ile gerçekleştirilen üreme toksisitesi çalışmaları fetüste büyüme geriliği, eksik ossifikasyon, embriyo letalitesi, yarık

damak, ödem ve iskeletsel değişkenlikler dahil olmak üzere iki bileşenin bilinen embriyo-fetal etkilerini doğrulamıştır. Bu etkiler klinik maksimum önerilen doz kullanılarak öngörülenden daha düşük maruziyetlerde gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda formoterole çok yüksek sistemik maruziyette bir miktar fertilité azalması gözlenmiştir.

Standart *in vitro* ve *in vivo* testlerde ayrı ayrı test edildiklerinde formoterol fumarat veya flutikazon propiyonatın genotoksik olduğu belirlenmemiştir. Kombinasyon ile karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Flutikazon propiyonat için karsinojenik potansiyel tanımlanmamıştır. Formoterol uygulamasının ardından dişi farelerin ve sıçanların üreme yolunda benign tümörlerin insidansında hafif bir artış gözlenmiştir. Bu etki kemirgenlerde yüksek β_2 agonisti dozlarına uzun süreli maruziyetin ardından bir sınır etkisi olarak gözlenmiştir ve insanlarda potansiyel karsinojenisite riski göstermemektedir.

HFA 227 ile klinik öncesi çalışmalar, tekrarlı-doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanılarak insanlar için özel tehlike açığa çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz (sığır sütü)

Fine laktoz monohidrat (sığır sütü)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 kapsüllük Alüminyum-Alüminyum blister ve Monodoz inhalasyon cihazı içeren karton kutularda satılmaktadır.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

FIXHALER akciğerlere inhale edilen bir toz salıvermektedir.

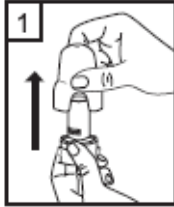
Monodoz inhaler inhalasyon cihazının kullanımı doktor ve eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir. Kapsüllerin kesinlikle ağız içine alınarak yutulmaması ve kesinlikle inhaler içine yerleştirildikten sonra soluk alma yolu ile kullanılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Jelatin kapsülün parçalanabileceği ve inhalasyondan sonra ağız ve boğaza

küçük jelatin parçacıklarının ulaşabileceği hastaya anlatılmalıdır. Bu olasılık kapsülün birden fazla delinmemesi ile en aza indirilir.

Monodoz inhaler cihazı, koruma kapağı çıkarılarak açılır ve kullanıma hazırlanır. Ağızlık ağıza yerleştirilir ve dudaklar etrafını saracak şekilde kapatılır. Bundan sonra doz inhale edilebilir ve koruma kapağı tekrar kapatılabilir.

Monodoz inhaler cihazının kullanım talimatları

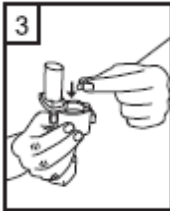
- 1- Monodoz inhaler cihazının kapağını çekerek çıkarın.



- 2- Bir elinizle Monodoz inhaler cihazının alt kısmını tutarak diğer elinizle ağızlık kısmını ok yönünde çevirerek açın.



- 3- Bir kapsülü Monodoz inhaler cihazının içindeki boşluğa yerleştirin. Kapsülü ambalajından kullanmadan hemen önce çıkartın.



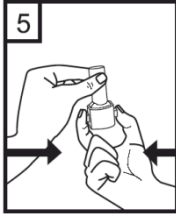
- 4- Ağızlık kısmını çevirerek kapatın.



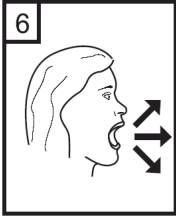
- 5- Monodoz inhaler cihazını dik tutun, kenardaki düğmelere sadece bir kez tam olarak basın ve bırakın. Kapsül her iki ucundan delinecektir.

Nefes almanız sırasında küçük jelatin kapsül parçaları ağızınıza gelebilir. Jelatin parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra sindirileceklerdir. Küçük jelatin parçalarının oluşma riski

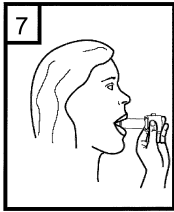
kapsülün blister ambalajından çıkarılır çıkarılmaz hemen kullanılması ve düğmelere sadece bir kez basılması ile azalır.



6- Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.



7- Ağız parçasını ağızınıza yerleştirin ve başınızı hafifçe arkaya doğru eğin. Ağızlık etrafında dudaklarınızı sıkıca kapatın ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alın.



8- Monodoz inhaler cihazını ağızınızdan çıkarın ve rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre nefesinizi tutun. Sonra normal şekilde soluk alıp verin. Monodoz inhaler cihazını tekrar açın ve kapsül içerisinde toz kalıp kalmadığına bakın. Kapsül içerisinde toz kalmış ise 6,7 ve 8 numaralı basamakları tekrar edin.

9- Sonrasında, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz.

10- Kullanımdan sonra, boş kapsülü atın ve ağızlık kısmını kapatın.

UNUTMAYINIZ!

Monodoz inhaler cihazınızı kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

Monodoz inhaler cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Hareket kolunu sadece ilacı almaya hazır olduğunuzda itiniz.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak / Sarıyer / İstanbul

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.01.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ