

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MORFEX 5/200 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz) : 5 mcg Formoterol fumarat dihidrat ve 200 mcg Mometazon furoat içerir.

Yardımcı madde:

Dehidrat alkol 4,320 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol.

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozaajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MORFEX,

- 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:

MORFEX, her gün günde iki kez (sabah ve akşam) iki inhalasyon olarak uygulanmalıdır.

MORFEX için önerilen başlangıç dozu daha önceki astım tedavisine bağlıdır.

MORFEX için önerilen başlangıç dozu		
Önceki tedavi	Önerilen doz	Önerilen maksimum günlük doz
Orta doz inhale kortikosteroid	Günde iki kez iki inhalasyon MORFEX 5/100 mcg	20/400 mcg
Yüksek doz inhale kortikosteroid	Günde iki kez iki inhalasyon MORFEX 5/200 mcg	20/800 mcg

Önerilen maksimum günlük doz günde iki kez (sabah ve akşam) iki inhalasyon MORFEX 5/200 mcg'dir.

Bazı hastaların yüksek doz formoterol kullanımı ile advers etki yaşama ihtimali daha fazla olduğundan, MORFEX günde iki kez iki inhalasyondan fazla kullanılmamalıdır. Doz uygulama aralıklarında semptomlar meydana gelirse, hemen rahatlamanın sağlanabilmesi için, kısa etkili bir inhale beta₂-agonist kullanılmalıdır.

MORFEX akut bronkospazmın rahatlatılması için endike değildir.

MORFEX düşük veya orta doz inhaler kortikosteroid ile astım kontrolünün tam olarak sağlandığı hastalarda kullanımı endike değildir.

Daha önceden etkili olan MORFEX dozu astım kontrolünü sağlamada yetersiz kalıyorsa, tedavi rejimi yeniden gözden geçirilmeli ve ek tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır (örneğin MORFEX 5/100 mcg dozunun, MORFEX 5/200 mcg dozu ile değiştirilmesi, tedaviye ilave inhale kortikosteroid eklenmesi veya oral kortikosteroide başlanması gibi).

Maksimum yarar, tedavi başlangıcından 1 hafta veya daha uzun bir süre sonraya kadar elde edilemeyebilir. Her bir hastada semptomlardaki rahatlamanın başlama zamanında ve semptomların rahatlama derecesinde farklılık gözlenebilir. 2 haftalık tedaviye yeterli oranda cevap vermeyen 12 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek dozlar ile ilave astım kontrolü sağlanabilir.

Uygulama şekli:

MORFEX, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

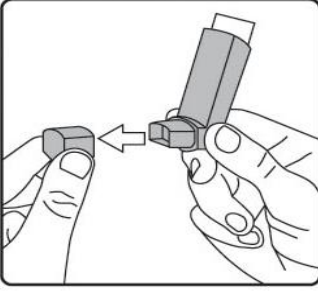
İnhalasyon spreyinin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

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

İnhalasyon spreyinin doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon spreyinin kullanım talimatı

İnhalasyon spreyinin test edilmesi:



İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon spreyini iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon spreyinin tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. İnhalasyon spreyi her sıkımdan önce sallanmalıdır.

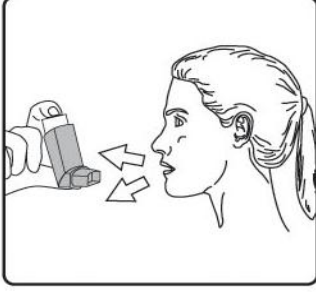
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreyinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

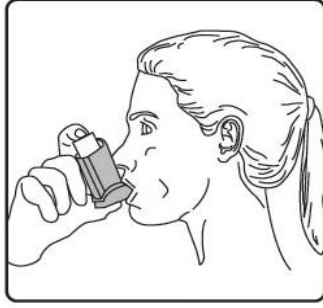
1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon spreyinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



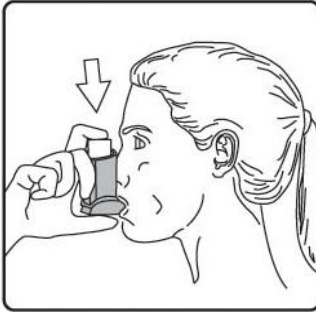
3. İnhalasyon spreyinizi başparmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Ağzılığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



5. Ağzınızdan yavaş ve derin nefes alınız ve aynı anda bir puf doz boşaltmak için inhalasyon spreynizin üst kısmına basınız.



6. Nefesinizi yaklaşık 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağzılığı ağzınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreynizin üst kısmından çekiniz. Sonra yavaşça ağzınızdan nefes veriniz. İnhalerin içine nefes vermekten kaçınız.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.
8. Daha sonra, ağzınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağzınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.
9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 4, 5 ve 6. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon spreyini etkin hale getirmeden hemen önce mümkün olduğunca yavaş bir şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hastalar aynanın önünde ilk birkaç uygulama için pratik yapmalıdırlar. Eğer hastalar inhalasyon spreyinin üstünden veya ağızlarının yanından buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

Inhalasyon spreyinin temizlenmesi

Inhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

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

Dikkat!

Inhalasyon spreyinizi göze sıkmayınız. Yanlışlıkla sıkılırsa gözlerinizi suyla yıkayınız, kızarıklık veya iritasyon oluşursa doktorunuza başvurunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun böbrek yetmezliği olan hastalarda özel kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Bununla birlikte, karaciğer

yetmezliğinin şiddeti ile ilişkili olarak MORFEX'in içeriğindeki mometazon furoat konsantrasyonları artabilir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmadığından, MORFEX 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda MORFEX için doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MORFEX,

- Formoterol fumarata, mometazon furoata veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Status astmatikus veya astımın yoğun tedbir gerektiren diğer akut epizodlarının tedavisinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MORFEX'in etkin maddelerinden biri olan formoterol gibi uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler (LABA) astımla ilişkili ölüm riskini artırır. Mevcut veriler, eş zamanlı olarak inhale kortikosteroid veya uzun süreli astım kontrolü sağlayan diğer ilaçların kullanımın, LABA'ların neden olduğu astımla ilişkili ölüm riskinde artışı azaltıp azaltmayacağını belirlenmesi için yeterli değildir. Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler, LABA'ların pediyatrik ve adölesan hastalarda astımla ilişkili hospitalizasyonu arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle, astım hastaları tedavi edileceği zaman MORFEX sadece, astım kontrolü inhale kortikosteroid gibi uzun süreli astım kontrolünü sağlayan ilaçlar ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda veya hastalığın şiddeti nedeniyle tedaviye hem inhale kortikosteroid hem de LABA ile başlanması gerektiği durumlarda reçete edilmelidir. Astım kontrolü sağlandığında, hasta düzenli aralıklarla değerlendirilmeli ve astım kontrolünün kaybedilmemesine dikkat edilerek tedavi gözden geçirilmeli (örneğin MORFEX sonlandırılmalı) ve inhale kortikosteroid gibi uzun süreli astım kontrolü sağlayan ilaçlar ile

hastanın tedaviye devamı sağlanmalıdır. Düşük veya orta doz inhale kortikosteroidler ile astımı yeterli oranda kontrol edilen hastalarda MORFEX kullanılmamalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir çalışma, olağan astım tedavisine salmeterol eklenen hastalarda astımla ilişkili ölümlerde artış olduğunu göstermiştir (28 hafta süresince salmeterol tedavisi gören 13,176 hastadan 13'ü hayatını kaybederken, plasebo alan 13,179 hastadan 3'ü hayatını kaybetmiştir). Bu bulgunun MORFEX'in etkin maddelerinden biri olan formoterolün de dahil olduğu LABA'ların bir sınıf etkisi olduğu düşünülmektedir. Formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonu kullanımının, astımla ilişkili ölüm oranını arttırıp arttırmadığını belirleyecek herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Formoterol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında formoterol alan hastalarda ciddi astım alevlenme insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

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

MORFEX, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

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.

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

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

Hastalığın kötüleşmesi ve akut epizodlar:

Astımın hızlı bir şekilde kötüleştiği veya potansiyel olarak hayatı tehdit eden epizodları olan hastalarda MORFEX ile tedaviye başlanmamalıdır. Akut olarak kötüleşen astımı olan hastalarda formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonunun kullanımı ile ilgili çalışma

gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle, böyle bir durumda MORFEX tedavisine başlamak uygun değildir.

İnhale, kısa etkili beta₂-agonistlerin kullanımının artması, astımın kötüleştiğini göstermektedir. Böyle bir durumda, tedavi rejiminin yeniden gözden geçirilmesi ve ek tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulması gereklidir (örneğin MORFEX 5/100 mcg dozunun, MORFEX 5/200 mcg dozu ile değiştirilmesi, tedaviye ilave inhale kortikosteroid eklenmesi veya oral kortikosteroide başlanması gibi). Hastalar MORFEX'i günde iki kez (sabah ve akşam) iki inhalasyondan fazla kullanmamalıdır.

MORFEX, akut semptomların rahatlatılmasında (örneğin, bronkospazmın akut epizodlarının rahatlatılmasında kurtarıcı tedavi olarak) endike değildir. Nefes darlığı gibi akut semptomların rahatlatılması için inhale, kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır. Hekimler MORFEX tedavisini reçete edeceği zaman, günde 2 kez (sabah ve akşam) düzenli MORFEX kullanımı ile birlikte, akut semptomların tedavisi için inhale kısa etkili bir beta₂-agonist de (örneğin albuterol) reçete etmelidir.

MORFEX tedavisi başlatıldığında, hastalar düzenli olarak kullandıkları oral veya inhale, kısa etkili beta₂-agonistlerin (örneğin günde 4 kez) düzenli kullanımlarını sonlandırmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Yüksek dozlarda MORFEX kullanımı ve diğer uzun etkili beta₂-agonistler ile birlikte kullanım:

Beta₂-adrenerjik ajanları içeren diğer inhale ilaçlarda olduğu gibi, doz aşımı meydana gelebileceğinden MORFEX önerilenden daha sık, daha yüksek dozlarda veya uzun-etkili beta₂-agonist içeren diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır. İnhale semptomimetik ilaçların aşırı kullanımına bağlı olarak, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkiler ve ölümler bildirilmiştir. MORFEX kullanan hastalar, egzersizle indüklenen bronkospazmın önlenmesini veya astım tedavisini de içeren herhangi bir nedenden dolayı, ilave uzun etkili beta₂-agonist (örneğin salmeterol, formoterol fumarat, arformoterol tartarat) içeren ilaçlar kullanmamalıdır.

Lokal etkiler:

Klinik çalışmalarda, formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların ağız ve yutaklarında *Candida albicans*'ın neden olduğu lokalize enfeksiyon gelişimi meydana gelmiştir. Eğer ağız ve yutakta kandidiyazis (*Candida albicans* enfeksiyonu) gelişirse, hastalar MORFEX tedavisine devam ederken uygun lokal veya sistemik (örneğin oral) bir antifungal ilaçla tedavi edilmelidir. Ancak, bazen MORFEX tedavisine ara verilmesi gerekebilir. Hastalar, MORFEX inhalasyonunun ardından ağızlarını su ile çalkalamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Bağışıklık sisteminin baskılanması:

Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar ile tedavi edilen hastalar, enfeksiyonlara sağlıklı bireylerden daha fazla duyarlıdırlar. Örneğin suçiçeği ve kızamık, kortikosteroid almakta olan duyarlı çocuklar veya erişkinlerde daha ağır seyredebilir, hatta ölümcül olabilir. Bu hastalıkları geçirmemiş ya da uygun şekilde bağışıklık kazanmamış olan bu tür çocuklar ya da erişkinler suçiçeği ve kızamık geçirmekte olan kişilerle temastan kaçınmalıdırlar. Kortikosteroidin uygulama yolunun, uygulama süresinin, dozunun, yaygın enfeksiyon gelişme riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Aynı zamanda, daha önceden kullanılan kortikosteroid tedavisinin ve/veya altta yatan hastalığın yaygın enfeksiyon gelişme riskine katkısı da bilinmemektedir. Suçiçeği geçirmekte olan kişilerle temas durumunda *Varicella zoster* immünoglobulin (VZIG) ile ya da toplanmış (pooled) intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile profilaksi endike olabilir. Kızamık geçirmekte olan kişilerle temas durumunda toplanmış (pooled) intramüsküler immünoglobulin (IG) ile profilaksi endike olabilir. Hastada suçiçeği gözlenirse antiviral ajanlarla tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

MORFEX, solunum yolunda aktif ya da pasif akciğer tüberkülozu, tedavi edilmemiş sistemik fungal, bakteriyel, viral veya parazitik enfeksiyonu; veya oküler *Herpes simplex* enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastaların MORFEX tedavisine geçirilmesi:

Sistemik yoldan etkili kortikosteroidlerden MORFEX tedavisine geçilen hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır, çünkü astımlı hastalarda sistemik kortikosteroidlerden, sistemik varlığı daha az olan inhale kortikosteroidlere geçiş sırasında ve sonrasında, adrenal yetersizliğe bağlı ölümler

meydana gelmiştir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aksı işlevinin düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekir.

Daha önceden 20 mg veya daha fazla dozlarda prednizon tedavisi (veya eşdeğeri) görmüş olan hastalar, sistemik kortikosteroid tedavisi sonlandırılırken çok daha fazla duyarlı olabilirler. HPA aksı işlevinin baskılandığı bu süreç sırasında, hastalar travma, ameliyat veya enfeksiyon (özellikle gastroenterit) veya şiddetli elektrolit kaybı ile ilişkili olan diğer durumlara maruz kaldığında, hastalarda adrenal yetmezlik bulgu ve semptomları gözlenebilir. MORFEX bu epizodlar sırasında astım semptomlarının kontrolünü iyileştirebilir, ancak önerilen dozlarda uygulandığında, sistemik olarak uygulanan kortikosteroidten daha düşük miktarda kortikosteroid içerir ve bu miktar acil durumlar ile başa çıkmada gerekli olan mineralokortikoid etkiyi sağlamaz.

Sistemik kortikosteroidlerin kullanımının durdurulduğu hastalar, stres ya da şiddetli astım atağı dönemlerinde oral kortikosteroid tedavisine (yüksek dozlarda) hemen tekrar başlamaları ve daha fazla bilgi almak için hekimlerine başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu hastalar, stres ya da şiddetli astım atağı dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid kullanmalarının gerekli olduğunu belirten uyarı/bilgi kartlarını taşımaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Sistemik kortikosteroidlere ihtiyaç duyan hastalar MORFEX tedavisine geçirildikten sonra, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı yavaş bir şekilde kesilmelidir. Hastaların akciğer fonksiyonu (FEV₁ veya PEF), beta-agonist kullanımı ve astım semptomları, sistemik kortikosteroidlerin kullanımının durdurulduğu sırada dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir. Astım bulguları ve semptomlarının monitörize edilmesine ek olarak, hastalar yorgunluk, bitkinlik, kuvvetsizlik, mide bulantısı, kusma ve hipotansiyon gibi adrenal yetmezlik bulgu ve belirtileri bakımından gözlenmelidir.

Hastaların sistemik kortikosteroid tedavisinden MORFEX tedavisine geçirilmesi, daha önceden sistemik kortikosteroid tedavisi ile kontrol edilen rinit, konjunktivit, egzema, artrit ve eozinofilik durumlar gibi alerjik reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Oral kortikosteroidlerin kullanımının durdurulması sırasında bazı hastalarda, akciğer fonksiyonlarının korunmasına ve hatta daha da iyileşmesine rağmen, eklem ve/veya kas ağrısı,

bitkinlik/yorgunluk ve depresyon gibi sistemik kortikosteroid çekilme semptomları ortaya çıkabilir.

Hiperkortisizm ve adrenal süpresyon:

İnhale kortikosteroidlerin sistemik absorpsiyonlarının olması ihtimali nedeni ile MORFEX kullanan hastalar sistemik kortikosteroid etkileri açısından dikkatle gözlenmelidir.

MORFEX'in bileşenlerinden biri olan mometazon furoat ile özellikle uzun süre önerilenden daha yüksek dozlarda tedavi edilen bazı hastalarda, adrenokortikal süpresyon (adrenal krizi içeren) veya hiperkortisizm gibi sistemik kortikosteroid etkilerinin meydana gelmesi olasıdır. Bu gibi durumlarda MORFEX'in dozu yavaş bir şekilde azaltılmalıdır.

Güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile ilaç etkileşimleri:

MORFEX'in bileşenlerinden biri olan mometazon furoatın sistemik maruziyetinde artış ile ilişkili advers etkiler meydana gelebileceğinden, ketokonazol ve diğer güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örn, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakonavir, telitromisin) ile MORFEX'in eş zamanlı kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Paradoksikal bronkospazm ve üst solunum yolu semptomları:

MORFEX inhalasyonunun ardından, hayatı tehdit edici derecede olabilen, hırıltıda ani bir artışla birlikte inhalasyon ile indüklenen bronkospazm gözlenebilir. İnhalasyon ile indüklenen bronkospazm meydana gelirse, hasta hemen inhale kısa etkili bir bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. Bu durumda, MORFEX tedavisi derhal sonlandırılmalı ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları:

MORFEX uygulamasından sonra ürtiker, ciltte kızarıklık, alerjik dermatit ve bronkospazm gibi ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir.

Kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi üzerine etkiler:

Beta-adrenerjiklerin aşırı uyarılması nöbetler, anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, kalp atım hızının dakikada 200'e ulaştığı taşikardi, aritmiler, sinirlilik, baş ağrısı, tremor, palpasyon, mide bulantısı, baş dönmesi, kırgınlık, yorgunluk ve insomnia ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle

MORFEX, özellikle koroner yetmezlik, kardiyak aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda ve hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

MORFEX'in bileşenlerinden biri olan formoterol fumarat, kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri ile ölçülen klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere ve/veya semptomlara neden olabilir. Bu etkiler, formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun önerilen dozlarının uygulanmasının ardından yaygın olmamakla birlikte meydana geldiği takdirde, tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir. Ek olarak, beta-agonistlerin T dalgası düzleşmesi, QTc aralığında uzama ve ST segment depresyonu gibi elektrokardiyogram (EKG) değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. İnhalasyon semptomimetik ilaçların aşırı kullanımı ile ilişkili olarak ölümler bildirilmiştir.

Kemik mineral yoğunluğunda azalma:

MORFEX'in bileşenlerinden biri olan mometazon furoatın da dahil olduğu inhalasyon kortikosteroid içeren ilaçların uzun süre uygulanması ile kemik mineral yoğunluğunda azalmalar gözlenmiştir. Kemik mineral yoğunluğundaki küçük değişimler ile kırık oluşumu gibi etkiler arasındaki ilişkinin klinik önemi bilinmemektedir. Azalmış kemik mineral içeriği için önemli risk faktörleri taşıyan hastalar (örneğin, uzun süreli immobilizasyon, ailevi osteoporoz geçmişi ya da antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kemik yoğunluğunu azaltan ilaçların kronik kullanımı) monitörize edilmelidir ve standart tedavi yöntemleri ile tedavi edilmelidir.

Büyüme üzerine etkiler:

MORFEX dahil inhalasyon kortikosteroidler, pediatrik hastalarda büyüme hızında yavaşlamaya neden olabilir. MORFEX kullanan pediatrik hastaların büyümesi rutin olarak izlenmelidir. MORFEX dahil inhalasyon kortikosteroidlerin sistemik etkilerinin en aza indirilmesi için her bir hastanın dozu, etkin semptom kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmelidir.

Glokom ve katarakt:

MORFEX'in bileşenlerinden biri olan mometazon furoatın da dahil olduğu inhalasyon kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımını takiben glokom, intraoküler basınçta artış ve katarakt bildirilmiştir. Bu nedenle, görmesinde değişiklik olan ya da intraoküler basınç artışı, glokom ve/veya katarakt öyküsü olan hastaların sıkı bir şekilde monitörize edilmesi gereklidir.

Eşlik eden durumlar:

MORFEX gibi sempatomimetik amin içeren ilaçlar, konvülsif bozukluğu, anevrizması, feokromositoması veya tirotoksikozu olan hastalarda ve sempatomimetik aminlere aşırı derecede tepki veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İntravenöz olarak uygulanan beta₂-agonist albuterol dozlarının, var olan diyabeti ve ketoasidozu şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

Halojenli bileşiklerle anestezi uygulanacak hastalar, anesteziden en az 12 saat önce ilacı bırakmalıdır.

Hipokalemi ve hiperglisemi:

Beta₂-agonistler bazı hastalarda muhtemelen hücre içi yer değiştirme ile advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli olan hipokalemiye neden olabilir. Serum potasyumundaki azalma genellikle geçicidir, potasyum takviye tedavisi gerektirmez. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, çok sık olmamakla birlikte, önerilen dozlarda kan şekerinde ve/veya serum potasyumunda klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir.

Bu tıbbi ürün az miktarda –her dozda 100 mg’den daha az– alkol içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yapılan klinik çalışmalarda formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile kısa etkili beta₂-agonist ve intranazal kortikosteroidler gibi ilaçların eş zamanlı uygulaması, advers ilaç reaksiyonları sıklığında bir artışa neden olmamıştır. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile spesifik ilaçların eş zamanlı kullanımına yönelik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. MORFEX’in her bir bileşeni (formoterol fumarat ve mometazon furoat) ile yapılan spesifik ilaçlara yönelik klinik çalışmalarda gözlenen ilaç etkileşimlerinin, bu ilaçların MORFEX ile eş zamanlı kullanımı ile gözlenebilecek etkileşimleri yansıtmaması beklenmektedir.

Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri:

MORFEX’in bileşenlerinden biri olan mometazon dahil kortikosteroidlerin ana metabolizma yolu sitokrom P450 izoenzim 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla. Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan ketokonazolün oral yolla uygulanmasının ardından, inhale edilen mometazon furoatın ortalama plazma konsantrasyonları artmıştır. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı uygulaması

mometazon furoatın metabolizmasını engelleyebilir ve mometazon furoata sistemik maruziyeti arttırabilir. MORFEX'in ketokonazol ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri olduğu bilinen diğer ilaçlar (örn, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir, telitromisin) ile eş zamanlı ve uzun süreli kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Adrenerjik ilaçlar:

Herhangi bir yolla ek adrenerjik ilaçlar uygulanacağı zaman, dikkatli olunmalıdır. Çünkü adrenerjik ilaçlar MORFEX'in bileşenlerinden biri olan formoterolün farmakolojik olarak öngörülebilir sempatik etkilerini kuvvetlendirebilir.

Ksantin türevleri:

Ksantin türevlerinin (örneğin teofilin, aminofilin) MORFEX ile eş zamanlı kullanımı formoterolün hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir.

Diüretikler:

Diüretikler ile eş zamanlı kullanım adrenerjik agonistlerin olası hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir. Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (örn, kıvrım veya tiyazid diüretikleri) uygulamasından kaynaklanabilecek EKG değişimleri ve/veya hipokalemi, özellikle beta-agonistlerin önerilen dozları aşıldığında akut olarak kötüleşebilir. Bu etkilerin klinik olarak anlamlılığı bilinmemekle birlikte, potasyum tutucu olmayan diüretiklerin MORFEX ile eş zamanlı uygulanacağı zaman dikkatli olunması önerilmektedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar:

Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar veya QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda veya bu tür ilaçların bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde MORFEX kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır, çünkü MORFEX'in bileşenlerinden biri olan formoterolün kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri bu ilaçlar tarafından kuvvetlendirilebilir. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar (sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levometadil asetat, mezoridazin, tiyoridazin, pimozid, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, sertindol, dofetilid, sotalol, kinidin, klorpromazin, droperidol, pentamidin, probukol, takrolimus veya sisaprid), ventriküler aritmi riskinde artışa neden olur.

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri:

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri (beta-blokörler) ve formoterol eş zamanlı uygulandığında birbirlerinin etkisini inhibe edebilirler. Beta-blokörler, MORFEX'in bileşenlerinden biri olan formoterol gibi beta₂-agonistlerin etkilerini bloke etmekle kalmaz, astım hastalarında şiddetli bronkospazma da neden olabilir. Bu nedenle, astım hastaları normal şartlarda beta blokörlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte, astımlı hastalarda miyokard infarktüsü sonrası profilaksi gibi belirli bazı durumlarda, beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımı dışında kabul edilebilir seçenekler olmayabilir. Bu durumda, dikkatli kullanılmaları gerekmekle birlikte, kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanımı düşünülmelidir.

Kardiyak glikozidler:

Kardiyak glikozidler ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye eğilimi artırabilir.

Antikolinerjikler:

Antikolinerjik ilaçlar MORFEX'in bronkodilatör etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda, formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun, tek başına mometazon furoatın ya da tek başına formoterol fumaratın kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Farelerde, sıçanlarda ve/veya tavşanlarda mometazon furoat ve formoterol ile gerçekleştirilen hayvan üreme çalışmaları, mometazon furoat ve formoterolün teratojenisite ve diğer gelişimsel toksik etkiler gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.

Diğer beta₂ adrenerjik uyarıcılar gibi formoterol de uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle doğum sürecini baskılayabilir. Bu nedenle doğumda fayda ve risk oranı dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Hamilelik sırasında kortikosteroid kullanan annelerin bebekleri hipoadrenalizm yönünden dikkatle gözlenmelidir.

MORFEX, anneye sağlaması beklenen yararları fetüse olan potansiyel riskinden fazla ise hamilelikte kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir, emziren kadınlarla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmaları formoterol fumaratın sütle atıldığını göstermektedir. Formoterol fumaratın ve mometazon furoatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte kortikosteroidler insan sütü ile atılmaktadır.

Ancak birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, emziren bir anneye MORFEX verilirken dikkatli olunması gerekmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun üreme yeteneği/fertilite üzerine olan etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında, 3 mg/kg doza kadar oral formoterol fumarat dozlarında fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1200 katı).

Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında, 15 mcg/kg dozlarına kadar subkutan olarak uygulanan mometazon furoat dozlarının fertilitede bozulmaya neden olmadığı gözlenmiştir (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 8 katı).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun araç ve makine kullanımı üzerine etkilerinin gösterildiği çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte baş dönmesi, titreme veya benzer istenmeyen etkiler görüldüğünde araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sistemik ve lokal kortikosteroid kullanımı ile *Candida albicans* enfeksiyonu, immünosüpresyon, hiperkortisizm ve adrenal süpresyon, kemik mineral yoğunluğunda azalma, pediyatrik hastalarda büyüme üzerine etkiler, glokom ve katarakt meydana gelebilir.

Aşağıda tanımlanmış güvenilirlik verileri; 12-26 hafta süresince ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna maruz kalmış 679 hasta ve bir yıl boyunca ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol/mometazon kombinasyonuna maruz kalmış 271 hastanın dahil edildiği, 12 yaş ve üzerindeki 1913 astımlı hastanın randomize edildiği 3 klinik çalışmaya dayanmaktadır. Ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu, plasebo ve aktif kontrollü iki çalışmada (sırasıyla n=781 ve n=728) ve uzun dönemli 52 haftalık bir güvenilirlik çalışmasında (n=404) değerlendirilmiştir. 12-26 haftalık klinik çalışmalarda, popülasyonun %41'i erkek, %59'u kadın, %73'ü Kafkas kökenli, %27'si Kafkas kökenli olmayan 12-84 yaş arasındaki bireylerden oluşmaktadır. Hastalar günde iki kez iki inhalasyon formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (ölçülü doz inhaler ile, 5/100 mcg veya 5/200 mcg), mometazon furoat (ölçülü doz inhaler ile, 100 mcg veya 200 mcg), formoterol fumarat (ölçülü doz inhaler ile, 5 mcg) veya plasebo almıştır. Uzun süreli 52 haftalık aktif komparatör güvenilirlik çalışmasında, popülasyonun %37'si erkek, %63'ü kadın, %47'si Kafkas kökenli, %53'ü Kafkas kökenli olmayan 12-75 yaş arası astımlı bireylerden oluşmaktadır. Hastalar günde iki kez iki inhalasyon formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (ölçülü doz inhaler ile, 5/100 mcg veya 5/200 mcg), veya aktif bir komparatör almışlardır.

12 yaş ve üzeri hastalarla gerçekleştirilen 12-26 haftalık iki çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, ölçülü doz inhaler ile günde iki kez iki inhalasyon; 5/100 mcg veya 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (sırasıyla n=424, n=255), 100 mcg veya 200 mcg mometazon furoat (sırasıyla n=192, n=240), 5 mcg formoterol fumarat (n=202)

uygulanmasıyla insidansı $\geq 3\%$ olan ve plasebodan daha sık gözlenen tedavi ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir.

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).

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		Formoterol	Mometazon	Formoterol/Mometazon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Kandidiyazis		Çok yaygın	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon		Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Anjiyoödem	Çok seyrek	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Şiddetli hipotansiyon			Bilinmiyor
	Raş, kaşıntı dahil ani ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları	Çok seyrek	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Hipotansiyon, egzanter dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları	Çok seyrek		
Endokrin hastalıkları	Adrenal baskılanma		Bilinmiyor	
	Ergenlerde büyüme geriliği		Bilinmiyor	
	Kemik mineral yoğunluğunda azalma		Bilinmiyor	
	Katarakt		Bilinmiyor	
	Glokom		Bilinmiyor	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi	Bilinmiyor		Bilinmiyor
	Hiperglisemi	Bilinmiyor		Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıkları	Ajitasyon	Yaygın olmayan		
	Anksiyete	Yaygın olmayan		
	Asabiyet	Yaygın olmayan		
	Uykusuzluk	Yaygın olmayan		
	Baş dönmesi	Yaygın olmayan		
	Tat alma duyusu bozuklukları	Çok seyrek		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Titreme	Yaygın		

Kulak ve iç kulak hastalıkları	Disfoni		Yaygın	
Kardiyak hastalıkları	Atriyal fibrilasyon	Bilinmiyor		Bilinmiyor
	Anjina pectoris	Bilinmiyor		Bilinmiyor
	Ventriküler ekstrasistoller	Bilinmiyor		Bilinmiyor
	Taşiaritmi	Bilinmiyor		Bilinmiyor
	Palpitasyon	Yaygın	Bilinmiyor	
	Taşikardi	Yaygın olmayan		
	Periferik ödem	Çok seyrek		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazofarenjit			Yaygın
	Sinüzit			Yaygın
	Astımın şiddetlenmesi (öksürük, dispne, hırıltı ve bronkospazm dahil)	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Astım atakları	Bilinmiyor		
	Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm	Yaygın olmayan		
	Boğaz irritasyonu	Yaygın olmayan		
	Öksürük	Bilinmiyor		
	Farenjit		Yaygın	
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma			Bilinmiyor
	Bulantı	Çok seyrek		
	Dispepsi		Bilinmiyor	
	Kilo artışı		Bilinmiyor	
	Ağız ve boğaz kuruluğu		Bilinmiyor	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri döküntüsü	Bilinmiyor		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas krampları	Yaygın olmayan		
	Miyalji	Yaygın olmayan		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Ateş			Bilinmiyor
	Yorgun hissetme			Bilinmiyor
	Ağrı			Bilinmiyor
Araştırmalar	Elektrokardiyogramda QT uzaması	Bilinmiyor		Bilinmiyor
	Hipertansiyon dahil kan basıncında artış	Bilinmiyor		Bilinmiyor

Klinik çalışmalarda oral kandidiyazis insidansı 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda %0.7, 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda %0.8 ve plasebo uygulanan hastalarda ise %0.5 olarak bulunmuştur.

5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=141), 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=130) veya aktif bir komparatör (n=133) uygulanan 12 yaş ve üzeri hastalarla gerçekleştirilen 52 haftalık uzun süreli güvenilirlik çalışmasından elde edilen güvenilirlik verileri, 12-26 haftalık kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerle benzer bulunmuştur. Çalışmalarda astımla ilişkili ölüm gözlenmemiştir. Disfoni, uzun süreli tedavi çalışmasında daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda 7/141 [%5] ve 5 /200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda 5/130 [%3.8]). Biyokimyasal ve hematolojik verilerde veya EKG’de klinik olarak anlamlı değişimler gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar

Formoterol fumarat

Formoterolün aşırı dozuna bağlı olarak genel beta adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir. Bunlar; anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, kalp atım hızının dakikada 200’e vardığı taşikardi, aritmiler, sinirlilik, baş ağrısı, titreme, nöbetler, kas krampları, ağız kuruluğu, palpasyon, mide bulantısı, baş dönmesi, yorgunluk, kırıklık, hipokalemi, hiperglisemi ve insomnia. Metabolik asidoz da meydana gelebilir. Kalp durması veya ölüm aşırı doz formoterol uygulanması ile ilişkilendirilebilir.

Sıçanlarda formoterol fumaratın minimum akut letal inhalasyon dozu 156 mg/kg'dır (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 63,000 katı).

Mometazon furoat

Kronik aşırı doz, hiperkortisizm bulguları ve belirtileri ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Mometazon furoatın 8000 mcg'ye kadar olan tek doz oral dozları sağlıklı gönüllü bireylerde advers etki gelişimine neden olmamıştır.

Tedavi

Aşırı doz tedavisi, uygun bir semptomatik ve/veya destekleyici bir tedavinin başlatılması ile birlikte MORFEX tedavisinin sonlandırılmasını içerir. Uygun bir kardiyoselektif beta-reseptör blokör kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır ancak böyle bir tedavinin bronkospazma neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun aşırı dozda kullanımında diyalizin yararlı olabileceğini gösteren yeterli veri mevcut değildir. Aşırı doz durumlarında kardiyak monitörizasyon önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta₂-Adrenoseptör Agonistleri (Formoterol), Glukokortikoidler (Mometazon)

ATC kodu:

Formoterol	R03AC13
Mometazon	R03BA07

Etki mekanizması

MORFEX, hem formoterol fumarat hem de mometazon furoat içermektedir. MORFEX, astımın klinik, fizyolojik ve enflamatuvar belirtilerinin üzerinde farklı etkilere sahip olan iki farklı sınıfa ait (selektif uzun etkili beta₂-adrenerjik reseptör agonisti ve sentetik bir kortikosteroid) ilacın özelliklerini taşımaktadır.

Formoterol fumarat

Formoterol fumarat, uzun etkili selektif beta₂-adrenerjik reseptör agonistidir (beta₂-agonist). İn hale formoterol fumarat, akciğerde bronkodilatör olarak lokal etki göstermektedir. *İn vitro*

çalışmalar formoterolün beta₁-reseptörlerine göre beta₂-reseptörlerinde 200 kat daha fazla agonist aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Beta₂-reseptörler bronşiyal düz kaslarda, adrenerjik beta₁-reseptörler kalpte baskın adrenerjik reseptörler olmasına rağmen, beta₂-reseptörler aynı zamanda insan kalbinde bulunan tüm beta-adrenerjik reseptörlerin %10'u-%50'sini oluşturmaktadır. Bu reseptörlerin kesin fonksiyonu kanıtlanmamıştır ancak bu durum, oldukça selektif beta₂-agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olabileceği ihtimalini yükseltmektedir.

Formoterol de dahil beta₂-adrenoseptör agonist ilaçların farmakolojik etkileri en azından kısmen, adenosin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenosin monofosfata (siklik AMP) dönüşümünü katalizleyen enzim olan intraselüler adenil siklazın uyarılmasına dayandırılabilir. Artan siklik AMP seviyeleri, bronşiyal düz kasın rahatlamasına ve hücrelerden, özellikle de mast hücrelerinden, ani aşırı duyarlılık mediatörlerinin salınımının engellenmesine neden olur.

In vitro testler formoterolün insan akciğerinden histamin ve lökotrienler gibi mast hücre mediatörlerinin salınımının inhibitörü olduğunu göstermektedir. Formoterol ayrıca, anestezi uygulanmış deneklerde histaminle indüklenen plazma albümin ekstrasvazasyonunu ve hava yolu aşırı hassasiyeti olan köpeklerde alerjenle indüklenen eozinofil akımını engeller. *In vitro* ve hayvansal bulguların insanlarla bağlantısı bilinmemektedir.

Mometazon furoat

Mometazon furoat, güçlü antienflamatuvar aktivite gösteren bir kortikosteroiddir. Kortikosteroidlerin astım üzerindeki kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Astım patogenezinde enflamasyon önemli bir bileşendir. Kortikosteroidlerin enflamasyon ve astmatik yanıtta yer alan birçok hücre tipi (örn, mast hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler) ve mediatörler (örn, histamin, eikozanoidler, lökotrienler, sitokinler) üzerinde çok çeşitli inhibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin bu antienflamatuvar etkileri astımdaki etkinliklerine katkı sağlamaktadır.

Mometazon furoatın insan glukokortikoid reseptörlerine deksametazondan yaklaşık 12 kat, triamsinolon asetonidden yaklaşık 7 kat, budesonidden yaklaşık 5 kat, flutikazondan yaklaşık 1.5 kat daha fazla bağlanma afinitesi olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.

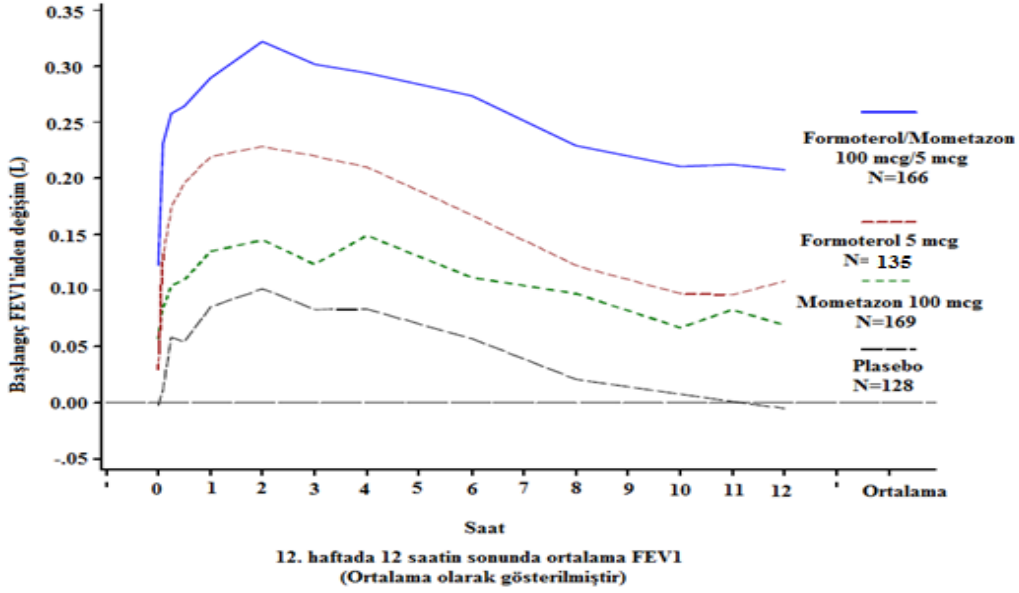
Klinik alışmalar

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği, orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidlerle astımı kontrol edilemeyen 12 yaş ve üzeri persistan astımlı 1509 hastanın (başlangıç FEV₁'i beklenen normal değerin %66-%73') yer aldığı 12-26 haftalık çok merkezli, paralel grup, çift-kör, randomize iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu alışmalar, belirli bir seviyede astım kontrolü oluşturmak için mometazon furoat uygulaması ile yapılmış 2-3 haftalık arındırma periyodunu içermiştir. Birinci çalışmada formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu, formoterol fumarat, mometazon furoat ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmada ise 5/100 mcg ve 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonları, mometazon furoat ile karşılaştırılmıştır.

5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışma

12 yaş ve üzeri 781 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü 26 haftalık bir çalışmada, ölçülü doz inhaler ile uygulanan 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun etkinliği (n=191 hasta), 100 mcg mometazon furoat (n=192 hasta), 5 mcg formoterol fumarat (n=202 hasta) ve plasebo (n=196 hasta) ile karşılaştırılmıştır. Her bir ilaç, ölçülü doz inhaler ile günde iki kez iki inhalasyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışma sırasında diğer tüm idame tedaviler sonlandırılmıştır. Çalışma, günde iki kez iki inhalasyon 100 mcg mometazon furoat uygulaması ile yapılan 2-3 haftalık bir arındırma periyodu içermiştir. Çalışmaya 12-76 yaşları arasında, %41'i erkek, %59'u kadın, %72'si Kafkas ırkından ve %28'i Kafkas ırkından olmayan hastalar katılmıştır. Çalışma, persistan astımı olan ve randomizasyondan önce orta doz inhale kortikosteroidlerle yeterli kontrolü sağlanamadığı hastaları içermektedir. Tüm tedavi grupları başlangıç karakteristikleri bakımından dengelenmiştir. Ortalama FEV₁ ve beklenen FEV₁'in ortalama yüzdesi tüm tedavi grupları arasında benzerdir (2.33 L, %73). Tedavi başarısızlığından dolayı 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan 8 hasta (%4), 100 mcg mometazon furoat alan 13 hasta (%7), 5 mcg formoterol alan 47 hasta (%23) ve plasebo alan 46 hasta (%23) alışmadan ayrılmıştır. FEV₁ EAA_(0-12 sa), formoterol bileşeninin formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna katkısının değerlendirilmesi için eş-primer etkinlik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. 5/100 mcg formoterol/mometazon kombinasyonu alan hastalar 100 mcg mometazon furoat alan hastalar ile karşılaştırıldığında (primer tedavi karşılaştırılması) 12. haftada başlangıça göre ortalama FEV₁ EAA_(0-12 sa)'da anlamlı oranda daha

yüksek artışlara sahip olmuştur ve plasebo ile karşılaştırıldığında her iki grup için $p<0.001$ 'dir (Şekil 1). Farklılıklar 26 hafta boyunca devam etmiştir.



Şekil 1. Doz sonrası seri FEV₁ değerlendirmelerinde başlangıçtan itibaren gözlenen değişimler

Astımda klinik kötüleşmeler veya akciğer fonksiyonunda azalmalar, 100 mcg mometazon furoatın 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna katkısının değerlendirilmesi için diğer bir sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Astımdaki kötüleşmeler FEV₁'de %20 azalma, iki veya daha fazla ardışık günde PEF'te %30 azalma, acil tedavi, hospitalizasyon veya protokole göre izin verilmeyen sistemik kortikosteroidlerle ya da diğer astım ilaçları ile tedavi olarak tanımlanmıştır. 5 mcg formoterol alan hastalara göre 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan daha az hasta olgu bildirmiştir ($p<0.001$).

Tablo 1. Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma*

	5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat [§] (n=191)	100 mcg mometazon furoat [§] (n=192)	5 mcg formoterol fumarat [§] (n=202)	Plasebo [§] (n=196)
Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma*	58 (%30)	65 (%34)	109 (%54)	109 (%56)
FEV ₁ 'de azalma**	18 (%9)	19 (%10)	31 (%15)	41 (%21)
PEF'te azalma [†]	37 (%19)	41 (%21)	62 (%31)	61 (%31)
Acil tedavi	0	1 (<%1)	4 (%2)	1 (<%1)
Hospitalizasyon	1 (<%1)	0	0	0
İzin verilmeyen astım ilacı ile tedavi [‡]	2 (%1)	4 (%2)	17 (%8)	8 (%4)

* Her bir hasta için sadece ilk olgu gününü içerir. Hastalar bir olgu kriterinden daha fazlasını deneyimlemiş olabilir.

§ Günde iki kez iki inhalasyon.

** Mutlak FEV₁'de tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (randomize çalışma ilacının ilk dozunun alınımının hemen öncesinde ve 30 dakika öncesinde alınan, doz öncesi FEV₁'in 2 ölçümünün ortalamasının %80'i olarak tanımlanır).

† İki veya daha fazla ardışık günde sabah veya akşam pik ekspiratuvar akışında (PEF) tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (arındırma periyodunun son 7 gününde elde edilen sabah veya akşam PEF'inin %70'i olarak tanımlanır).

‡ 30 hasta glukokortikosteroid almıştır; 5 mcg formoterol fumarat grubunda 1 hasta kuru toz inhaler ile formoterol almıştır.

100 mcg mometazon furoatın, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna katkısını değerlendirmek için başka bir sonlanım noktası olarak doz öncesi FEV₁'deki ortalama değişim, başlangıçtan 12. haftaya kadar değerlendirilmiştir. 5 mcg formoterol (primer tedavi

karşılaştırması) ve plasebo ile karşılaştırıldığında, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunda doz öncesi FEV₁'deki ortalama değişimde anlamlı oranda daha fazla artış gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Başlangıçtan 12. haftaya kadar doz öncesi FEV₁'deki değişim

Tedavi kolu	N	Başlangıç (L)	12. haftada başlangıçtan itibaren değişim (L)	Plasebodan tedavi farklılığı (L)	Plaseboya karşı P-değeri	Formoterole karşı P-değeri
5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat	167	2.33	0.13	0.18	<0.001	<0.001
100 mcg mometazon	175	2.36	0.07	0.12	<0.001	0.058
5 mcg formoterol	141	2.29	0.00	0.05	0.170	
Plasebo	145	2.30	-0.05			

Günde iki kez iki inhalasyon olarak uygulanan 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun seçilen sekonder etkinlik sonlanım noktaları üzerine etkileri (gece uyanmalarının olduğu gün yüzdesi [-%60'a karşı -%15], toplam kurtarıcı medikasyon kullanımındaki değişim [-0.6'ya karşı +1.1 puf/gün], sabah pik akışında değişim [+18.1'e karşı -28.4 L/dak] ve akşam pik akışında değişim [+10.8'e karşı -32.1 L/dak] değişim) plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun etkinliğini desteklemektedir.

Astımın, hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkileri "Astım Yaşam Kalitesi Anketi (Asthma Quality Life Questionnaire [AQLQ (S)])" ile değerlendirilmiştir (7 puan skalasına dayalıdır, 1=maksimum bozulma ve 7=bozulma olmaması). Başlangıçtan itibaren ≥ 0.5 puanlık değişim, klinik olarak anlamlı iyileşme olarak düşünülmektedir. 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ve plasebo alan hastalar arasında AQLQ'daki ortalama farklılık 0.5 olmuştur (%95 CI 0.32, 0.68).

5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışma

12 yaş ve üzeri 728 hastanın dahil edildiği 12 haftalık, çift-kör çalışmada, ölçülü doz inhaler ile uygulanan 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=255 hasta), 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=233 hasta) ve 200 mcg mometazon furoat (n=240 hasta) ile karşılaştırılmıştır. Her bir ilaç, ölçülü doz inhaler ile günde iki kez iki inhalasyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışma sırasında diğer tüm idame tedaviler sonlandırılmıştır. Çalışma, günde iki kez iki inhalasyon 200 mcg mometazon furoat uygulaması ile yapılan 2-3 haftalık bir arındırma periyodu içermektedir. Çalışmaya, çalışma başlangıcından önce yüksek doz inhale kortikosteroidlerle astımı kontrol edilemeyen persistan astımı olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm tedavi grupları başlangıç karakteristikleri bakımından dengelenmiştir. Çalışmaya 12-84 yaşları arasında, %44'ü erkek, %56'sı kadın, %89'u Kafkas ırkından ve %11'i Kafkas ırkından olmayan hastalar katılmıştır. Ortalama FEV₁ ve beklenen FEV₁'in ortalama yüzdesi tüm tedavi grupları arasında benzerdir (2.05 L, %66). Tedavi başarısızlığından dolayı 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan 11 hasta (%5), 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan 8 hasta (%3), 200 mcg mometazon furoat alan 13 hasta (%5) çalışmadan ayrılmıştır.

Primer etkinlik noktası, başlangıçtan 12. haftaya kadar FEV₁ EAA_(0-12 sa)'da gözlenen ortalama değişim olarak belirlenmiştir. 200 mcg mometazon furoat ile karşılaştırıldığında, 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ve 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ortalama FEV₁ EAA_(0-12 sa)'da tedavinin birinci gününde başlangıca göre anlamlı oranda artışlara neden olmuştur. Bu fark, 12 haftalık tedavi boyunca devam etmiştir.

Mometazon furoatın, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna ve 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna rölatif katkılarını değerlendirmek için, başlangıçtan 12. haftaya kadar doz öncesi FEV₁'deki ortalama değişim incelenmiştir. 200 mcg mometazon furoat ve 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna göre 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunda doz öncesi FEV₁'deki ortalama değişimde daha fazla artış meydana gelmiştir.

Tablo 3. Başlangıçtan 12. haftaya kadar doz öncesi FEV1'deki değişim

Tedavi kolu	N	Başlangıç (L)	12. haftada başlangıçtan itibaren gözlenen değişim
5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat	232	2.10	0.14
5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat	255	2.05	0.19
200 mcg mometazon	239	2.07	0.10

Ek sonlanım noktası olarak akciğer fonksiyonunda azalma ve astımda klinik kötüleşmeler değerlendirilmiştir. Tek başına 200 mcg mometazon furoat alan hastalar ile karşılaştırıldığında 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu veya 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan hastaların daha azında olgu (FEV₁'de %20 azalma, iki veya daha fazla ardışık günde PEF'te %30 azalma, acil tedavi, hastaneye kaldırılma veya protokole göre izin verilmeyen sistemik kortikosteroidlerle ya da diğer astım ilaçları ile tedavi) bildirmiştir.

Tablo 4. Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma*

	5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat§ (n=233)	5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat§ (n=255)	200 mcg mometazon furoat§ (n=240)
Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma*	29 (%12)	31 (%12)	44 (%18)
FEV ₁ 'de azalma**	23 (%10)	17 (%7)	33 (%14)
İki ardışık günde PEF'te azalma†	2 (%1)	4 (%2)	3 (%1)
Acil tedavi	2 (%1)	1 (<%1)	1 (<%1)
Hospitalizasyon	0	1 (<%1)	0
İzin verilmeyen astım ilacı ile tedavi‡	5 (%2)	8 (%3)	12 (%5)

- * Her bir hasta için sadece ilk olgu gününü içerir. Hastalar bir olgu kriterinden daha fazlasını deneyimlemiş olabilir.
- § Günde iki kez iki inhalasyon
- ** Mutlak FEV₁'de tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (randomize çalışma ilacının ilk dozunun alınmasının hemen öncesinde ve 30 dakika öncesinde alınan, doz öncesi FEV₁'in 2 ölçümünün ortalamasının %80'i olarak tanımlanır).
- † Sabah veya akşam pik ekspiratuvar akışında (PEF) tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (arındırma periyodunun son 7 gününde elde edilen sabah veya akşam PEF'inin %70'i olarak tanımlanır).
- ‡ 24 hasta glukokortikosteroid almıştır; 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu grubunda 1 hasta albuterol almıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Formoterol fumarat

Sağlıklı gönüllü bireyler

Sağlıklı gönüllü bireylere ölçülü doz inhaler ile formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanmasını takiben, formoterol 0.167-0.5 sa aralığında değişen median t_{maks} değerleri ile absorbe olmuştur. Sağlıklı bireylerde tek doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterol için C_{maks} ve EAA değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 15 (50) pmol/L ve 81 (51) pmol.sa/L olmuştur. 10-40 mcg formoterol içeren formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonundan, formoterole maruziyet doğrusal olmuştur.

Astım hastaları

Astım hastalarına ölçülü doz inhaler ile formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanmasını takiben, formoterol 0.58-1.97 sa aralığında değişen median t_{maks} değerleri ile absorbe olmuştur. Astım hastalarına tek doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterol için C_{maks} ve EAA değerlerinin aritmetik ortalamaları sırasıyla 22 (29) pmol /L ve 125 (42) pmol.sa/L olmuştur. Çoklu doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterol için C_{maks}

ve $EAA_{(0-12 \text{ sa})}$ değerlerinin kararlı durumda aritmetik ortalamaları sırasıyla 41 (59) pmol/L ve 226 (54) pmol.sa/L olmuştur.

Mometazon furoat

Sağlıklı gönüllü bireyler

Ölçülü doz inhaler ile formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulamasını takiben mometazon furoatın sistemik maruziyeti, kuru toz inhaler ile uygulanan mometazon furoatın sistemik maruziyeti ile karşılaştırılmıştır. Tekli ve çoklu doz formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu inhalasyonunu takiben, mometazon furoat sağlıklı gönüllülerde 0.5-4 sa aralığında değişen median t_{maks} değerleri ile absorbe olmuştur. Sağlıklı gönüllülere önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda tek doz formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (4 inhalasyon 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu) uygulamasını takiben, mometazon furoat için C_{maks} ve $EAA_{(0-12 \text{ sa})}$ değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 67.8 (49) pg /mL ve 650 (51) pg.sa/mL olmuştur. 5 gün süresince günde iki kez 20/800 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben C_{maks} ve $EAA_{(0-12 \text{ sa})}$ değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 241 (36) pg/mL ve 2200 (35) pg.sa/mL olmuştur. İn hale edilen 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyon dozunun 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyon dozuna artırılması ile mometazon furoata maruziyet artmıştır. İşaretli ve işaretlenmemiş oral dozlar kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar mometazon furoatın oral sistemik biyoyararlanımının ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermiştir ($<1\%$).

Kuru toz inhaler ile uygulanan mometazon furoat ile karşılaştırıldığında, ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulanmasını takiben mometazon furoata sistemik maruziyetin birinci gün ve beşinci günde sırasıyla yaklaşık %52 ve %25 oranında daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Astım hastaları

Astımlı hastalarda tek ve çoklu doz formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun inhalasyonunu takiben, mometazon furoat 1-2 sa aralığında değişen median t_{maks} değerleri ile absorbe olmuştur. Tek doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulanmasını takiben, mometazon furoat için C_{maks} ve $EAA_{(0-12 \text{ sa})}$ değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 20 (88) pg/mL ve 170 (94) pg.sa/mL olmuştur. Günde iki kez

10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulanmasını takiben C_{maks} ve $EAA_{(0-12\text{ sa})}$ değerlerinin kararlı durumda aritmetik ortalamaları sırasıyla 60 (36) pg/mL ve 577 (40) pg.sa/mL olmuştur.

Dağılım:

Formoterol fumarat

0.1-100 ng/mL konsantrasyonlarında formoterolün insan plazma proteinlerine bağlanma oranı *in vitro*'da %61-%64 olarak bulunmuştur. 5-500 ng/mL konsantrasyonlarında insan serum albüminine bağlanma oranı *in vitro*'da %31-%38 olarak bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanmasını değerlendirmek için kullanılan formoterol konsantrasyonları, tek doz 120 mcg inhalasyon dozunun uygulamasını takiben plazmada elde edilen konsantrasyondan daha yüksek olmuştur.

Mometazon furoat

İnsanlarda 1000 mcg tritiye mometazon furoat (tritiyum içeren, tritiyum ile etiketlenmiş) inhalasyon tozu uygulamasıyla gerçekleştirilen çalışmada, kırmızı kan hücrelerinde kayda değer mometazon furoat birikimi meydana gelmemiştir. 400 mcg mometazon furoat dozunun intravenöz uygulamasını takiben, plazma konsantrasyonları 152 litrelik ortalama kararlı durum dağılım hacmi ile bifazik düşüş göstermiştir. Mometazon furoatın proteinlere *in vitro*'da bağlanma oranı %98-%99 olarak bulunmuştur (5-500 ng/mL konsantrasyon aralığında).

Biyotransformasyon:

Formoterol fumarat

Formoterol, başlıca ya fenolik ya da alifatik hidroksil grubunda doğrudan glukuronidasyon ile ve O-demetilasyon ile metabolize olur. Bunu herhangi bir fenolik hidroksil grubunda glukuronid konjugasyonu izler. Minör yollar formoterolün sülfat konjugasyonunu ve sülfat konjugasyonunun gerçekleştiği deformilasyonunu kapsar. En önemli yol, fenolik hidroksil grubundaki direkt konjugasyonu içerir. İkinci önemli yol ise, O-demetilasyonu takiben fenolik 2'hidroksil grubundaki konjugasyondur. Formoterolün O-demetilasyonunda 4 sitokrom P450 (CYP) izoenzimi (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP2A6) yer almaktadır. Formoterol terapötik dozlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmemiştir. Bazı hastalarda CYP2DP veya 2C19 eksikliği ya da her ikisinin birlikte eksikliği olabilir. Bu enzimlerden birinin veya ikisinin eksikliğinin

artmış formoterol maruziyeti veya sistemik advers etkiler ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı yeterince araştırılmamıştır.

Mometazon furoat

Çalışmalar, araştırılan tüm türlerde mometazon furoatın başlıca ve geniş ölçüde karaciğerde metabolize olduğunu göstermiştir. Mometazon furoat birçok metabolite, geniş ölçüde metabolize olur. *İn vitro* çalışmalar bu bileşiğin metabolize edilmesinde insan karaciğer CYP3A4 enziminin primer rolü olduğunu doğrulamıştır, bununla birlikte majör metabolitler saptanmamıştır. İnsan karaciğer CYP3A4'ü mometazon furoatı 6-beta hidroksi mometazon furoata metabolize etmektedir.

Eliminasyon:

Formoterol fumarat

2 sağlıklı bireye 80 mcg radyoaktif işaretli formoterol fumaratın oral uygulamasını takiben 104 saatlik sürenin sonunda, radyoaktivitenin %59-%62'si idrarda, %32-%34'ü dışkıda saptanmıştır. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun inhalasyonu ile gerçekleştirilen bir çalışmada kandaki formoterolün renal klerensi 217 ml/dak olmuştur. Tek doz çalışmalarında idrardan atılım verilerinden hesaplanan formoterolün plazmadaki ortalama $t_{1/2}$ değeri 9.1 sa ve 10.8 sa olmuştur. Çoklu doz uygulamasını takiben formoterolün plazmada birikimi, 9-11 sa'lik terminal $t_{1/2}$ 'ye sahip bir ilaçtan beklenen artış ile tutarlı olmuştur.

Sağlıklı kişilere ölçülü doz inhaler ile tek doz şeklinde uygulanan, 10-40 mcg aralığında değişen dozlarda formoterol içeren, inhale formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterolün %6.2-%6.8'i idrarda değişmemiş ilaç olarak atılıma uğramıştır. İdrarda formoterolün (R, R) ve (S, S)-enantiomerleri sırasıyla %37 ve %63 oranında saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde, idrar atılım oranından ölçüldüğü üzere, (R, R) ve (S, S)-enantiomerlerinin ortalama terminal eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla, 13 ve 9.5 sa olarak saptanmıştır. İki enantiomerin rölatif oranı çalışılan doz aralığında sabit kalmıştır.

Mometazon furoat

İntravenöz doz uygulamasını takiben, terminal yarı-ömrün 5 sa civarı olduğu bildirilmiştir. 1000 mcg tritiye mometazon furoat inhalasyonunu takiben 7 güne kadar, radyoaktivite büyük oranda dışkıda (ortalama %74 oranında), az miktarda idrarda saptanmıştır (ortalama %8 oranında).

Radyoaktivite, idrarda saptanan değişmemiş mometazon furoat ile ilişkili olmamıştır. Absorbe edilen mometazon furoat dozdan bağımsız olarak yaklaşık 12.5 mL/dak/kg hızında plazmadan temizlenir. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun inhalasyonunu takiben mometazon furoat için eliminasyon yarı-ömrü sağlıklı kişilerde ve astım hastalarında 25 saat olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

10-40 mcg formoterol içeren formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonundan, formoterole maruziyet doğrusal olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Hafif (n=4), orta (n=4), şiddetli (n=4) karaciğer yetmezliği olan hastalara kuru toz inhaler ile tek doz olarak uygulanan 400 mcg inhale mometazon furoatın değerlendirildiği çalışmada, her bir gruptan sadece 1 veya 2 kişide mometazon furoatın saptanabilir pik plazma konsantrasyonları (50-105 pcg/mL) gözlenmiştir. Pik plazma konsantrasyonlarının şiddetli karaciğer yetmezliği ile artış gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte saptanabilir seviyelerin sayısı düşük bulunmuştur.

Geriatrik popülasyon:

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun geriatrik popülasyondaki farmakokinetiği ile ilgili bir çalışma yürütülmemiştir.

Cinsiyet ve ırk:

Cinsiyet ve ırkın, formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun farmakokinetiği üzerine etkilerinin değerlendirildiği spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, mutagenez, fertilitenin bozulması

Formoterol fumarat

Formoterol fumaratın karsinojenik potansiyeli hem sıçanlarda hem de farelerde 2 yıllık içme suyu ve diyetel çalışmada değerlendirilmiştir. Sıçanlarda over leiomyomu insidansı, içme suyunun

kullanıldığı çalışmada 15 mg/kg ve üzeri dozlarda, diyetsetel çalışmada 20 mg/kg dozunda artış göstermişken, ne dişi ne de erkeklerde 5 mg/kg dozuna kadar (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 265 katı) olan diyetsetel dozlarda artış gözlenmemiştir. Diyetsetel çalışmada benign over teka hücre tümörlerinin insidansı 0.5 mg/kg ve üzeri dozlarda artmıştır (0.5 mg/kg gibi düşük bir dozda EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 27 katı). Bu bulgu içme suyu çalışmasında ve farelerle gerçekleştirilen çalışmada gözlenmemiştir (aşağıda detayları verilmektedir).

Farelerde, adrenal subkapsüler adenomların ve karsinomların insidansı içme suyu çalışmasında 69 mg/kg ve üzeri dozlarda artış gösterirken, diyetsetel çalışmada 50 mg/kg dozlarına kadar (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 350 katı) olan dozlarda artış gözlenmemiştir. Hepatokarsinomların insidansı diyetsetel çalışmada 20 ve 50 mg/kg dozunda dişilerde ve 50 mg/kg dozunda erkeklerde artış gösterirken, 5 mg/kg dozlarına kadar (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 35 katı) erkek veya dişilerde artış gözlenmemiştir. Ayrıca diyetsetel çalışmada, uterin leiomyomlarının ve leiomyosarkomların insidansı 2 mg/kg ve üzeri dozlarda (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 14 katı) artmıştır. Dişi kemirgenlerin genital yol leiomyomlarındaki artış, diğer beta-agonist ilaçlarla gözlenen artış ile benzer olmuştur.

Formoterol fumarat, bakteri ve memeli hücrelerinde yapılan mutajenite testlerinde, memeli hücrelerinde yapılan kromozomal analizlerde, sıçan hepatositlerinde ve insan fibroblastlarında yapılan programlanmamış DNA sentez onarım testlerinde, memeli fibroblastlarında yapılan transformasyon testinde ve fare ve sıçanlarda yapılan mikronükleus testlerinde mutajenik veya klatojenik olmamıştır.

Mometazon furoat

Sprague Dawley sıçanlarıyla gerçekleştirilen 2 yıllık karsinojenite çalışmasında, mometazon furoatın 67 mcg/kg dozlarına kadar olan inhalasyon dozlarında tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemiştir (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 14 katı). Swiss CD-1 fareleri ile gerçekleştirilen 19 aylık karsinojenite çalışmasında, mometazon furoatın 160 mcg/kg dozlarına kadar olan inhalasyon dozlarında tümör insidansında

istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemiştir (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 9 katı).

Mometazon furoat, *in vitro* Çin hamsteri over hücre testinde kromozomal aberasyonları arttırmıştır, ancak Çin hamsteri akciğer hücre testinde herhangi bir etki göstermemiştir. Mometazon furoat, Ames testinde veya fare lenfoma testinde mutajenik olmamıştır. Mometazon furoat, *in vivo* fare mikronükleus testinde, sıçan kemik iliği kromozomal aberasyon testinde veya fare erkek üreme hücresi kromozomal aberasyon testinde klastojenik olmamıştır. Aynı zamanda mometazon furoat *in vivo* sıçan hepatositlerinde programlanmamış DNA sentezini indüklememiştir.

Üreme toksikolojisi çalışmaları

Formoterol fumarat

Sıçanlarda veya tavşanlarda organogenez süresince, formoterol fumaratın oral olarak uygulanması malformasyonlara neden olmamıştır. Organogenez süresince sıçanlara verilen 0.2 mg/kg (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 80 katı) ve üzeri oral dozlar, fetüste kemikleşmeyi geciktirmiş ve 6 mg/kg (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 2400 katı) ve üzeri oral dozlar fetal ağırlığı azaltmıştır. Gebeliğin geç dönemleri sırasında formoterol fumarat alan sıçanlarda, 6 mg/kg (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 2400 katı) ve üzeri oral dozların ölü doğuma ve yenidoğan mortalitesine neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu etkiler, 0.2 mg/kg dozunda (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 80 katı) gözlenmemiştir.

Başka bir laboratuvar testinde formoterol fumaratın sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Sıçan fetüslerinde, 3 mg/kg/gün ve üzeri oral dozlarda (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1200 katından daha fazla) kasık fıtığı gözlenmiştir. Sıçan fetüslerinde, 15 mcg/kg/gün oral dozlarda (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 6100 katı) brakignati (iskeletsel malformasyon) gözlenmiştir. Sıçanlarla gerçekleştirilen başka bir çalışmada, 1.2 mg/kg/gün dozlarına kadar olan inhalasyon dozlarında (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 500 katı) teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Tavşan fetüslerinde, 60 mg/kg oral dozda (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 49000 katı) karaciğerde subkapsüler kistler gözlenmiştir. 3.5

mg/kg'a kadar olan oral dozlarda (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3000 katı) teratojenik etkiler gözlenmemiştir.

Mometazon furoat

Mometazon furoatın 60 mcg/kg ve üzeri subkutan dozları (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1/3'ü) farelerde yarık damak oluşumuna neden olmuştur. Fetal sağkalım, 180 mcg/kg dozunda azalmıştır (mcg/m² temelinde yaklaşık olarak, insanlar için önerilen maksimum doza eşit). 20 mcg/kg dozda toksisite gözlenmemiştir (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1/10'u).

Mometazon furoatın 600 mcg/kg ve üzeri topikal dermal dozları (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 6 katı) sıçanlarda, kasık fıtığı oluşumuna neden olmuştur. 300 mcg/kg'lık doz (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) kemikleşmede gecikmeye neden olmuştur ancak malformasyon gözlenmemiştir.

Sıçanlara gebelikleri süresince veya gebeliklerinin geç dönemi sırasında subkutöz olarak uygulanan 15 mcg/kg'lık (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 8 katı) mometazon furoat dozları, uzamış ve zor doğuma neden olmuş, canlı doğum sayısını, doğum ağırlığını ve erken doğan yavruların sağkalımını azaltmıştır. Benzer etkiler 7.5 mcg/kg'lık dozda gözlenmemiştir (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 4 katı).

Mometazon furoatın 150 mcg/kg ve üzeri topikal dermal dozları (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) tavşanlarda, çoklu malformasyonlara (örn, ön pençelerin kasılması, safra kesesi agenezi, kasık fıtığı, hidrosefali gibi) neden olmuştur. Oral uygulama yapılarak gerçekleştirilen bir çalışmada 700 mcg/kg (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozdan daha düşük) mometazon furoat, rezorpsiyonu arttırmış ve yarık damak ve/veya baş malformasyonlarına (hidrosefali ve yuvarlak baş) neden olmuştur. 2800 mcg/kg'lık dozda (mcg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 2 katı) bir defada doğan yavruların çoğu ölü doğmuştur. 140 mcg/kg'lık dozda (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 4 katı) toksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA-134a

Oleik asit

Dehidrat alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün ışığından ve donmaktan koruyunuz.

Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MORFEX 5/200 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol, 120 dozluk aerosol tüplerde 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

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhale.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/674

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ