

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOTEROL-B 6 mcg/100 mcg inhalasyon çözeltisi içeren aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ölçülü doz,

Etkin madde:

Beklometazon dipropiyonat .100 mcg (84,6 mcg hastaya ulaşan her doz)

Formoterol fumarat dihidrat 6 mcg (5 mcg hastaya ulaşan her doz)

Yardımcı madde(ler):

Susuz etanol 6,96 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon çözeltisi içeren aerosol

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Uzun etkili beta-2-agonisti+inhale kortikosteroid kombinasyonları ile tedavilerde olduğu üzere FOTEROL-B, astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren ve orta-ağır şiddetli KOAH'ın semptomlarının ve atak sıklığının azaltılmasında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

FOTEROL-B inhalasyon yoluyla kullanım içindir.

ASTİM

FOTEROL-B astımın başlangıç tedavisine yönelik değildir. FOTEROL-B'nin içerdiği bileşenlerin dozları farklı olduğu için ilaç, hastalığın şiddetine göre ayarlanmalıdır. Bu yalnızca fiks doz kombinasyon ilaçları ile tedaviye başlandığı zaman değil aynı zamanda, doz ayarlamasının yapıldığı durumda da dikkate alınmalıdır. Eğer bir hastada kombinasyon inhalelerde mevcut olan kombinasyon dozlarından daha farklı bir doz kombinasyonu gerekirse, farklı inhalelerdeki uygun beta₂-agonist ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

Hastaların daha önce almakta olduğu tedavi değiştirildiğinde, FOTEROL-B için önerilen günlük toplam beklometazon dipropiyonat dozunun beklometazon dipropiyonat içeren ve ekstra ince olmayan mevcut ürün için verilen dozun altında olmasına ve dozun her bir hastanın ihtiyacına göre ayarlanmasına dikkat edilmelidir.

FOTEROL-B için iki tedavi yaklaşımı söz konusudur.

18 yaş ve üstü erişkinler için ;

A. FOTEROL-B ile idame tedavi: Düzenli idame tedavi olarak FOTEROL-B ile birlikte kurtarıcı nitelikte bir hızlı etkili bronkodilatör kullanılır.

Ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör kullanımının gerekliliği her zaman göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Günde bir ya da iki inhalasyon halinde uygulanır.

Maksimum günlük doz 4 inhalasyondur..

B. FOTEROL-B ile idame ve rahatlatıcı tedavi: FOTEROL-B günlük idame tedavi olarak ve aynı zamanda ihtiyaç halinde astım semptomlarını gidermek amacıyla kullanılır.

Hastalara, her zaman kurtarıcı olarak yanlarında FOTEROL-B'yi bulundurmaları önerilmelidir.

FOTEROL-B 'nin idame ve rahatlatıcı tedavi şeklinde kullanımı özellikle aşağıdaki hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır:

- Tam olarak kontrol edilemeyen astımı ve rahatlatıcı ilaç ihtiyacı olan hastalar
- Geçmişte tıbbi müdahale gerektiren astım alevlenmeleri olan hastalar

Çok sayıda ve sık FOTEROL-B alan hastalarda, doza bağımlı advers etkiler açısından yakın takibe ihtiyaç vardır.

FOTEROL-B'nin tavsiye edilen idame dozu günde iki kez 1 inhalasyondur (sabah 1, akşam 1 inhalasyon).

Hastalar, ihtiyaç halinde semptomların giderilmesine yönelik, ilave olarak 1 inhalasyon almalıdırlar. Birkaç dakika sonra semptomlar devam ederse ilave bir inhalasyon daha uygulanmalıdır.

Maksimum günlük doz 8 inhalasyondur.

Kurtarma inhalasyonlarını günlük olarak sık kullanan hastalara mutlaka tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Bu hastalar tekrar değerlendirilmeli ve idame tedavileri tekrar gözden geçirilmelidir.

KOAH

18 yaş ve üstü erişkinler için tavsiye edilen FOTEROL-B dozu günde iki kez 2 inhalasyondur.

Uygulama şekli:

İlacın uygun kullanılması için, hastaya zaman zaman bir doktor veya başka sağlık personeli tarafından inhalelerin nasıl kullanılacağı gösterilmelidir.

İnhaleler ilk kez kullanılacağı zaman ve 14 günden daha fazla bir süre kullanılmadığında hatasız işlev için havaya bir kez sıkım yapılmalıdır. İnhalasyon esnasında hasta mümkün ise oturmalı ya da ayakta dik durmalıdır.

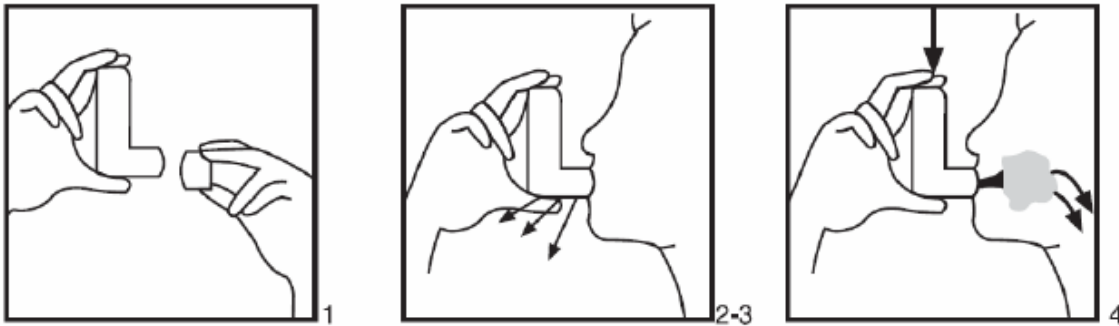
Dozajın uygun bir şekilde devam etmesi için hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve sadece tıbbi öneriye göre değiştirilmelidir. Tedavi dozu, semptomların etkili biçimde kontrol altına alındığı en düşük doza düşürülmelidir. Semptomlar en düşük dozla kontrol altına alındığında bir sonraki adım, tek başına inhale edilen kortikosteroidin testini içermelidir. Hastalara asemptomatik olduklarında dahi FOTEROL-B'yi her gün almaları konusunda bilgi verilmelidir.

FOTEROL-B uygulaması esnasında aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır:

1. Koruyucu kapağı ağızlıktan çıkarınız.
2. Ağızınızdan mümkün olduğunca yavaş ve derin nefes veriniz.
3. Vücut duruşu nasıl olursa olsun, tüpü alt kısmı yukarı bakacak biçimde dikey halde tutunuz ve ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.
4. Ağızınızdan yavaş ve derin nefes alınız ve aynı anda bir puf aerosol boşaltmak için inhalelerin üst kısmına basınız.
5. Nefesinizi mümkün olduğunca ve çaba harcamadan tutunuz ve nihayet inhaleleri ağızınızdan çıkarıp burnunuzdan nefes veriniz.
6. Kullandıktan sonra, koruyucu kapağı kapatınız.

Bir puf aerosol daha gerekiyorsa, inhaleleri yarım dakika kadar dikey halde tutunuz ve sonra 2 – 5 arasındaki işlemleri tekrarlayınız.

Önemli: 2 – 4 arası işlemleri çok çabuk yapmayınız..



Eğer inhalelerin üst kısmından veya ağızlığın yanlarından “buğu” geldiğini görürseniz, işlemlere yeniden 2. adımdan başlamalısınız.

Eğer elleriniz güçsüz ise, inhaleri her iki elle tutmak daha kolay olabilir; bu durumda inhalerin üst kısmını her iki işaret parmağıyla tutunuz ve alt kısmını da her iki başparmağınızla tutunuz.

Ağızda ve boğazda mantar enfeksiyonu riskini azaltmak için, her puf sonrasında ağızınızı su ile çalkalayınız ya da dişlerinizi fırçalayınız.

Bu talimatta belirtilen doz FOTEROL-B'nin standart bir inhaler kullanılarak inhale edilmesi (solunması) ile ilgilidir. FOTEROL-B'nin farklı bir hazne (spacer) ile kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Eğer farklı bir hazne (spacer) ile kullanılacaksa, dozun ayarlanması gerekebilir.

Temizlik

Ağızlığın dışını kuru bir bezle düzenli olarak (haftada bir) siliniz. Ağızlığı temizlemek için su veya başka bir sıvı kullanmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

FOTEROL-B kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

FOTEROL-B'nin güvenliliği ve etkinliği 18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlar için henüz kanıtlanmamıştır. 12 ve 17 yaş arasındaki adolesanlar için sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle, 12 yaşın altındaki çocuklar ve 12 ve 17 yaş arasındaki adolesanlarda kullanımı daha fazla veri sağlanana kadar önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Beklometazon dipropiyonat, formoterol fumarat dihidrat ve/veya ürün içeriğindeki herhangi maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde FOTEROL-B kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FOTEROL-B kardiyak aritmi, özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok ve taşiaritmiler (hızlanmış ve/veya düzensiz kalp atımı), idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, ağır kalp hastalığı, özellikle akut miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tıkalıcı damar hastalıkları, özellikle arteriyoskleroz, arteriyel hipertansiyon ve anevrizmayı içeren kardiyak aritmili hastalarda dikkatle kullanılmalı, hasta monitorize edilmelidir. Bilinen veya şüpheli konjenital veya ilaca bağlı QTc aralığı (QTc > 0,44 saniye) uzamış hastaların tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır. Formoterol'ün kendisi de QTc aralığını uzatabilir.

FOTEROL-B tirotoksikoz, feokromositoma, diabetes mellitus ve tedavi edilmemiş hipokalemi hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

Beta₂-agonist tedavisi potansiyel olarak ciddi hipokalemiye neden olabilir. Bu etki hipoksiyi potansiyalize edebileceği için şiddetli astım tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir ve eş zamanlı tedavi önerilmektedir. Hipokalemi ayrıca, hipokalemiyi indükleyen ksantin türevleri, steroid ve diüretik gibi ilaçlar ile eş zamanlı tedavi uygulaması ile de potansiyalize edilebilmektedir (bakınız bölüm 4.5). Rahatlatıcı bronkodilatörlerin kullanabildiği kararsız astımda da özel dikkat gerekmektedir. Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin monitorize edilmesi önerilmektedir.

Formoterol inhalasyonu kan şekeri düzeyinde artışa neden olabilir. Bu nedenle diyabetiklerde bu parametre yakından izlenmelidir.

Halojenli anestezikler ile anestezi planlandığında, kardiyak aritmi riski nedeniyle anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde FOTEROL-B kullanılmadığından emin olmak gereklidir.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlar gibi FOTEROL-B de aktif veya latent pulmoner tüberkülozu olan ve solunum yollarında fungal ve viral enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

FOTEROL-B'nin ani olarak kesilmemesi önerilmektedir.

Hasta tedaviyi etkisiz buluyorsa tıbbi olarak dikkat gösterilmelidir. Kısa etkili rahatlatıcı etkili bronkodilatörlerin kullanımındaki artış, hastalığın kötüleştiğini gösterir ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Astım veya KOAH kontrolündeki ani ve artan seyirdeki kötüleşme potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve tedavi modifikasyonu için hasta acil tıbbi değerlendirmeden geçmelidir. Oral ya da inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyacın artması durumunda dikkat gösterilmelidir veya enfeksiyon şüphesi var ise antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır. FOTEROL-B ile tedavi esnasında astımla ilişkili ciddi advers olaylar ve alevlenmeler görülebilir. Eğer astım semptomları düzelmez veya FOTEROL-B ile tedaviye başladıktan sonra kötüleşir ise hastalar tedavilerine devam etmeli ancak tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi doz uygulaması sonrasında hırıltılı solunum (wheezing), öksürük ve nefes darlığında ani bir artışla paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum derhal hızlı etkili bir inhale bronkodilatörle tedavi edilmelidir. Ayrıca FOTEROL-B kullanımı derhal kesilmeli, hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedavi uygulanmalıdır.

FOTEROL-B astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Akut astım ataklarının tedavisi için hastaların FOTEROL-B'yi ve/veya hızlı etkili bronkodilatörlerini sürekli yanlarında bulundurmaları önerilir.

Hastalara, asemptomatik olsalar bile FOTEROL-B'yi her gün düzenli olarak reçete edildiği şekilde kullanmaları gerektiği hatırlatılmalıdır. Astım semptomlarının ortaya çıkması durumunda FOTEROL-B rahatlatıcı olarak inhale edilmelidir ancak düzenli profilaktik kullanım amacına (örneğin egzersizden önce) yönelik değildir. Böyle bir kullanım için, ayrı hızlı etkili bir bronkodilatör düşünülmelidir.

Astım semptomları bir kez kontrol altına alındıktan sonra FOTEROL-B dozunun zamanla azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Doz azaltılırken hastaların düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. Kontrol altına alınan astımda FOTEROL-B'nin minimum etkili dozu kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.2).

İnhale kortikosteroidler, özellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda reçete edildiklerinde sistemik etkiler oluşturabilirler. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere nazaran inhale kortikosteroidler ile çok daha düşüktür. Olası sistemik etkiler şunlardır: Cushing sendromu, Cushingoid yüz görünümü, adrenal baskılanma, kemik mineral yoğunluğunda azalma, çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, katarakt ve glokom ve daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya saldırganlığı (özellikle çocuklarda) da içeren çeşitli psikolojik ve davranışsal etkiler. Bu nedenle, tedavi altındaki hastanın düzenli olarak kontrolü ve inhale kortikosteroid dozunun, astımın etkin olarak kontrolünün sağlandığı en düşük doza düşürülmesi önemlidir.

Tek doz farmakokinetik verileri (bakınız bölüm 5.2), FOTEROL-B'nin Aerochamber Plus® spacer cihazı ile kullanımının standart aktüatöre göre, formoterolün toplam sistemik maruziyetini arttırmadığını, beklometazon-17-monopropiyonatın sistemik maruziyetini azalttığını ve akciğerdeki sistemik dolaşıma ulaşan değişmemiş beklometazon dipropiyonatı arttırdığını göstermektedir. Bununla beraber, beklometazon dipropiyonat ve aktif metabolitinin sistemik maruziyeti değişmediğinden, FOTEROL-B'yi bu cihaz ile kullanmak sistemik etki riskini arttırmaz.

İnhale kortikosteroidler ile yüksek dozlarda uzun süreli tedavi, adrenal baskılanma ve akut adrenal krize neden olabilir. Önerilenden yüksek doz beklometazon dipropiyonat inhale eden 16 yaşından küçük çocuklar risk altında olabilirler. Akut adrenal krizi tetikleyebilecek potansiyel durumlar travma, ameliyat, enfeksiyon ve dozun hızla azaltılmasıdır. Oluşan semptomlar çok belirgin olmamakla beraber iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç düzeyinde azalma, hipoglisemi ve/veya konvülsiyonları içerebilir. Stres ve elektif cerrahi sırasında ilave sistemik kortikosteroid verilmesi düşünülmelidir.

Özellikle daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeni ile adrenal fonksiyonun bozulmuş olduğu düşünülüyorsa, bu grup hastalar FOTEROL-B tedavisine geçirilirken dikkatli olunmalıdır.

Oral kortikosteroidlerden inhale steroidlere geçen hastalar oldukça uzun bir zaman adrenal rezerv eksikliği riski altında kalırlar. Geçmişte, yüksek doz acil kortikosteroid tedavisi gerektiren veya inhale kortikosteroidlerin yüksek dozlarıyla uzun süre tedavi edilmiş olan hastalar da risk altında olabilirler. Bu bozukluk olasılığı strese neden olabilecek acil ve elektif durumlarda daima akılda bulundurulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Adrenal bozukluğunun derecesi elektif işlemlerden önce uzman tavsiyesini gerektirebilir.

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

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.

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.

Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

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.

Görme Bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımına bağlı görme bozuklukları bildirilebilir. Eğer hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları meydana gelirse hasta; katarakt, glokom veya sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımdan sonra bildirilen santral seröz korioretinopati (SSKR) gibi nadir hastalıkları da içerebilen olası nedenleri değerlendirmek üzere bir göz doktoruna yönlendirilmelidir.

Orofarengeal kandida enfeksiyonu riskini en aza indirmek için reçete edilen dozu kullandıktan sonra hastaların ağızlarını su ile çalkalamaları veya dişlerini fırçalamaları önerilmelidir.

FOTEROL-B az miktarda susuz etanol içerir (her doz başına 6,96 mg); ve uygulanan dozlarda hastalar için risk oluşturmaz.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Beklometazon dipropiyonat (BDP), sitokrom P-450 enzimleri ile karşılaşmadan estera enzimleri yoluyla hızla metabolize olur.

Beklometazon diğer bazı kortikosteroidlere göre CYP3A metabolizmasına daha az bağımlıdır ve genel olarak etkileşimler olası değildir; ancak güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örneğin ritonavir, kobisistat) birlikte kullanımı ile sistemik etkilerin olma ihtimali göz ardı edilemez ve bu nedenle bu tür ajanlar kullanılması durumunda dikkatli olunması ve hastanın uygun bir şekilde gözlemlenmesi önerilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Astımlı hastalarda beta-bloker (göz damlaları da dahil) tedavisinden kaçınılmalıdır. Beta-blokerler zorunlu nedenler ile uygulanacak olursa, formoterol'ün etkisi azalır ya da ortadan kalkar. Diğer yandan beta-adrenerjik ilaçların eş zamanlı kullanımının olası ilave etkileri olabilir, bu nedenle formoterol ile eş zamanlı olarak teofilin ya da diğer beta-adrenerjik ilaçların reçetelenmesi dikkat gerektirir.

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, mono amino oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar QTc-aralığını uzatarak ventriküler aritmi riskini artırabilirler.

Ayrıca, L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta₂ semptomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikler gösteren mono amino oksidaz inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi hipertansif reaksiyonları başlatabilir.

Halojenli hidrokarbonlar ile eş zamanlı aneztezi alan hastalarda aritmi riski artabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile eş zamanlı tedavi beta₂ agonistlerinin olası hipokalemi etkilerini güçlendirebilir (bakınız bölüm 4.4). Dijital glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye gidişi kolaylaştırabilir.

Disülfiram veya metronidazol kullanan duyarlı hastalarda içeriğindeki düşük düzeydeki alkol etkileşime neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki astım ve KOAH hastalarında yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

İtici gaz HFA-134a'nın gebe veya emziren kadınlarda kullanımına veya güvenliğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bununla beraber, HFA-134a'nın üreme işlevi ve embriyofötal gelişim üzerine hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, klinik olarak advers etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FOTEROL-B'nin çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve doğum kontrolünde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara yüksek dozda uygulanmasının yarık damak ve rahim içi büyüme geriliği gibi fetal gelişme anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. Beta-2-sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri de doğumu etkileyebilir.

Gebe kadınlarda FOTEROL-B kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanıldığı hayvan çalışmaları yüksek sistemik maruziyet sonrasında üreme üzerine toksisite bulunduğuna dair kanıtlar göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). Beta₂-sempatomimetik ajanların tokolitik etkisinden dolayı doğumun yaklaşmasında gerekli önlemler alınmalıdır. Başka bir yerleşik alternatif (daha güvenli) tedavi bulunmadıkça formoterol gebelik süresince ve özellikle gebeliğin sonlarında ya da doğum esnasında kullanılmamalıdır.

FOTEROL-B gebelik sırasında ancak beklenen yararlar potansiyel risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda laktasyon döneminde FOTEROL-B kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvan deneylerinde veri elde edilememiş olmasına karşın, beklometazon dipropiyonatın diğer kortikosteroidler gibi anne sütüne geçtiği varsayılabilir. Formoterol'ün anne sütüne geçip geçmediğinin bilinmemesine karşın, hayvanların sütünde saptanmıştır. Bu nedenle, emziren kadınlarda FOTEROL-B yalnızca anne için beklenen yarar, çocuk için söz konusu olası riskten daha fazla ise uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlardaki üreme çalışmaları (0.2, 2.0 ve 20 mg/kg/gün) ile doza bağımlı etkiler gözlemlenmiştir. Erkek doğurganlığında hiç etki görülmezken dişi hayvanlarda fetal gelişme üzerindeki advers etkilerin görülmediği seviye (NOAEL) 2 mg/kg/gündür. Daha yüksek dozlarda (20 mg/kg/gün), FOTEROL-B doğumda güçlüğe neden olmuş ve maternal (implantasyon oranında azalma, plasenta ağırlığında azalma) ve fetal toksisite (kemikleşme bozuklukları, kiloda azalma) bulgularına neden olmuştur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FOTEROL-B'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

FOTEROL-B, beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat içerdiği için, her bir bileşik ile ilişkili türden ve şiddette advers reaksiyonların olması beklenir. Her iki bileşiğin birlikte uygulanmasını takiben ek advers etki artışı gözlemlenmemiştir. Sabit kombinasyon (FOTEROL-B) olarak uygulanan beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat ile ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda verilmiştir ve sistematik olarak organ sınıfına göre ve sıklığa göre gösterilmiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etki görülme oranları şu şekilde tanımlanmıştır: 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 ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Plasebo insidansları dikkate alınmamıştır.

Yaygın ve yaygın olmayan advers ilaç reaksiyonları, astım ve KOAH hastalarında yapılan klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Farenjit, oral kandidiaz, pnömoni (KOAH'lı hastalarda)*
Yaygın olmayan:	Grip, oral mantar enfeksiyonu, orofarengeal ve özofagal kandidiaz, vulvovajinal kandidiaz, gastroenterit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Granülositopeni
Çok seyrek:	Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Alerjik dermatit
Çok seyrek:	Eritem, dudaklar, yüz, göz ve farenks ödemi içeren hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıklar

Çok seyrek: Adrenal baskılanma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Yerinde duramama

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, saldırganlık, davranış değişiklikleri (genellikle çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Glokom, katarakt

Bilinmiyor: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Otosalpenjit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar; EKG’de QTc aralığı uzaması; EKG değişiklikleri, taşikardi, taşiaritmi, atriyal fibrilasyon*

Seyrek: Ventriküler ekstrasistoller, anjina pectoris

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hiperemi; sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Disfoni

Yaygın olmayan: Öksürük, prodüktif öksürük, boğazda tahriş, astım krizi

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Çok seyrek: Dispne, astımın şiddetlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İshal, ağız kuruluğu, dispepsi, disfaji, dudaklarda yanma hissi, bulantı, tat alma bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, hiperhidroz, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampı, miyalji

Çok seyrek: Çocuk ve adolesanlarda büyüme geriliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan: C-reaktif proteinde artış, trombosit sayısında artma, serbest yağ asidinde artma, kan insülininde artış, kan keton cisimlerinde artış, kan kortizolünde azalma*

Seyrek: Kan basıncında artma, kan basıncında azalma

Çok seyrek: Kemik yoğunluğunda azalma

* Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile tedavi edilen KOAH hastalarında gerçekleştirilen bir pivotal çalışmadaki bir hastada ciddi olmayan pnömoni olgusu bildirilmiştir. KOAH klinik çalışmalarında beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu için gözlenen diğer advers reaksiyonlar: kan kortizolünde azalma ve atriyal fibrilasyon

Diğer inhalasyon tedavilerinde de görüldüğü gibi paradoksal bronkospazm oluşabilir.

Formoterol ile tipik olarak ilişkili gözlemlenen advers olaylar şunlardır: hipokalemi, baş ağrısı, tremor, çarpıntılar, öksürük, kas krampları ve QTc aralığı uzaması.

Beklometazon ile tipik olarak ilişkili gözlemlenen advers olaylar şunlardır: oral mantar enfeksiyonları, oral kandidiaz, disfoni, boğazda tahriş.

Disfoni ve kandidiyazisi azaltmak için, ürün kullanıldıktan sonra gargara yapılabilir veya su ile ağız çalkalanabilir ya da dişler fırçalanabilir. FOTEROL-B tedavisi devam ederken ortaya çıkan semptomatik kandidiyazisi, topikal anti-fungal terapisi ile tedavi edilebilir.

İnhale kortikosteroidlerin (örn., beklometazon dipropiyonat) sistemik etkileri özellikle uzun süreli olarak yüksek dozda uygulandığında ortaya çıkabilir. Bu etkiler şunlardır: adrenal baskılanması, kemik mineral yoğunluğunda azalma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, glokom ve katarakt (bakınız bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında döküntü, ürtiker şeklinde kaşıntı, eritem, göz, yüz, dudaklarda ve boğazda ödem vardır.

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

Peş peşe 12 kümülatif aktüasyona kadar inhale beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu dozları (toplam 1200 mikrogram BDP ve 72 mikrogram formoterol) astımlı hastalarda incelenmiştir. Kümülatif tedavi, vital bulgularda anormal bir etki göstermemiştir ve ciddi veya şiddetli advers olaylar da gözlemlenmemiştir.

Aşırı formoterol dozları beta-2-adrenerjik agonistler için tipik olan etkilere yol açabilir: bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, uyku hali, çarpıntı, taşikardi, ventrikül aritmileri, QTc aralığının uzaması, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi.

Formoterol ile doz aşımı durumunda, destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalar hastaneye yatırılmalıdır. Kardiyoselektif beta-adrenerjik blokerlerin kullanılması düşünülebilir ancak çok dikkatli olarak uygulanmalıdır, çünkü beta-adrenerjik bloker kullanımı bronkospazma yol açabilir. Hastanın serum potasyumu izlenmelidir.

Önerilenden fazla akut beklometazon dipropiyonat dozları inhalasyonu, adrenal fonksiyonun geçici olarak baskılanmasına neden olabilir. Bu acil önlem gerektirmez, çünkü plazma kortizol ölçümleri ile doğrulandığı üzere, baskılanma birkaç gün içinde ortadan kalkar. Bu hastalarda tedavi, astımı kontrol etmeye yetecek dozlarda sürdürülmelidir.

Kronik alımlı fazla beklometazon dipropiyonat dozları inhalasyonu: Bölüm 4.4: adrenal baskılanma riskine bakınız. Adrenal rezervinin monitorizasyonu gerekli olabilir. Tedaviye astımı kontrol etmeye yetecek bir dozda devam edilmelidir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar, Kortikosteroidler ya da diğer ilaçlarla kombine adrenerjikler – Antikolinerjikler hariç
ATC Kodu: R03AK08

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

FOTEROL-B beklometazon dipropiyonat ve formoterol içermektedir; bunların farklı etki mekanizmaları vardır ve astım alevlenmelerini azaltmak bakımından aditif (sinerjistik) etki gösterirler. Bu iki maddenin etki mekanizması aşağıda incelenmiştir.

Beklometazon dipropiyonat

İnhalasyon yolu ile önerilen dozlarda verilen beklometazon dipropiyonat'ın akciğerlerde glukortikoidlere bağlı antiinflamatuvar etkisi vardır ve bu etki astım belirtileri ve alevlenmelerinde azalma sağlamakla birlikte sistemik uygulanan kortikosteroidlere nazaran daha az advers etkiye neden olur.

Formoterol

Formoterol selektif bir beta₂-adrenerjik agonisttir ve reversibl solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronş düz kaslarının gevşemesini sağlar. Bronş genişletici etkiler hızla, inhalasyondan 1-3 dakika sonra etkisini gösterir ve tek bir dozun etki süresi 12 saattir.

ASTIM

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame tedavide klinik etkililiği Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda beklometazon dipropiyonata, formoterol eklenmesi astım belirtilerini ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmiş ve alevlenmeleri azaltmıştır.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun akciğer fonksiyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği 24 haftalık bir çalışmada, beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu en az birbirinden ayrı olarak verilen beklometazon dipropiyonat ve formoterol ile eşdeğer etki göstermiş ve tedavi etkinliği tek başına beklometazon dipropiyonat'tan daha fazla olmuştur.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame ve rahatlatıcı tedavide klinik etkililiği

1701 astım hastasının dahil edildiği 48 haftalık paralel grup çalışmasında; astımı kontrol altında olmayan orta veya ağır astımlı yetişkin hastalarda beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame dozu (günde iki kez bir inhalasyon) ve rahatlatıcı (günde toplam 8 pufa kadar) tedavi olarak uygulaması, idame uygulaması (günde iki kez bir inhalasyon) artı ihtiyaç duyulduğunda salbutamol kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şunu göstermektedir; idame ve rahatlatıcı tedavi olarak uygulanan beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu, idame artı ihtiyaç duyulduğunda salbutamol kullanan gruba göre (ITT ve PP popülasyonlarını her ikisi için $p < 0.001$) ilk ciddi alevlenme süresini belirgin şekilde uzatmıştır. İdame ve rahatlatıcı tedavi grubunda ciddi astım alevlenmelerinin oranı, salbutamol grubuna kıyasla (hasta/yıl başına) belirgin şekilde azalmıştır (sırasıyla 0,1476 ve 0,2239 istatistiksel olarak belirgin düşüş: $p < 0.001$). Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu idame ve rahatlatıcı tedavi grubundaki hastalar astım kontrolünde klinik olarak anlamlı başarı kaydetmişlerdir. Rahatlatıcı tedavinin ortalama inhalasyon sayısı ve rahatlatıcı tedavi uygulanan hasta sayısı her iki grupta da benzer şekilde azalmıştır.

Not: Ciddi alevlenmeler, hastaneye yatış ile sonuçlanan astımda kötüleşme veya acil tedavi veya sistemik steroid ihtiyacında 3 günden fazla artış olarak tanımlanmıştır.

Diğer bir klinik çalışmada, astımlı hastalarda metakolin ile bronkokonstriksiyon geliştirilmiş ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun tek doz ile (100/6 mcg)

bronkodilatasyon sağlanması, salbutamol 200 mcg ile karşılaştırılmıştır. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu tek doz ile, salbutamol ile benzer şekilde hızlı bronkodilatasyon ve dispne de hızlı iyileşme sağlamıştır.

KOAH

48 haftalık iki çalışmada, şiddetli KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonu ve alevlenme oranı (oral steroidler ve / veya antibiyotik ve / veya hastaneye yatış seyri olarak tanımlanır) üzerindeki etkiler ($30 < FEV_1\% < 50$) değerlendirilmiştir.

Bir pivotal deneme 12 haftalık tedaviden sonra akciğer fonksiyonunda formoterol ile karşılaştırıldığında (ön doz FEV_1 'de primer sonlanım noktası değişimi) beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile formoterol arasındaki ortalama fark (69 ml) ve tüm klinik incelemede tedavi süresince (48 hafta) önemli bir iyileşme görülmüştür. Çalışma, şiddetli KOAH'lı toplam 1199 hastada 48 haftalık tedavi süresi boyunca formoterol tedavisine kıyasla beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile hasta/yıl başına ortalama alevlenme sayısının (alevlenme oranı, ortak birincil sonlanım noktası) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir (formoterol grubunda 1,12'ye göre ayarlanmış ortalama hız 0,80, ayarlanmış oran 0,72, $p < 0,001$). Buna ek olarak, beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu, istatistiksel olarak, formoterol ile karşılaştırıldığında ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi önemli ölçüde uzatmıştır. Formoterole karşı Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun üstünlüğü, aynı zamanda, tiotropium bromürü eşzamanlı ilaç olarak alan veya almayan hastaların (her tedavi kolunda yaklaşık %50) alt gruplarındaki alevlenme oranı açısından da doğrulanmıştır.

718 hastada yapılan üç kol, randomize, paralel grup çalışması olan diğer önemli çalışma, tedavi sonunda (48 hafta) doz öncesi FEV_1 'deki değişim açısından formoterol'e karşı beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu tedavisinin üstünlüğünü doğrulamıştır (48 hafta) ve aynı parametrede budenosid/formoterol sabit doz kombinasyonuna kıyasla beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun eşit etkinliğini göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sabit kombinasyon ilacı FOTEROL-B'in sistemik etkileri, içeriğindeki aktif maddeler olan beklometazon dipropiyonat (BDP) ve formoterol'ün sistemik etkileri ile klinik çalışmada karşılaştırılmıştır.

Beklometazon dipropiyonat için, ana aktif metabolit olan beklometazon- 17- monopropiyonat (B-17-MP) EAA'sı ve maksimum plazma konsantrasyonu sabit kombinasyon uygulandıktan sonra daha düşük olmuştur, fakat emilim hızı tek başına uygulanan beklometazon'a göre daha hızlıdır.

Formoterol için maksimum plazma konsantrasyonu sabit veya serbest kombinasyon uygulamalarından sonra benzer bulunmuştur ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile sistemik etki, serbest kombinasyona göre biraz daha yüksek bulunmuştur.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim gözlemlenmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, Aerochamber Plus aktüatör kullanımı standart aktüatöre kıyasla, beklometazon dipropiyonatın aktif metaboliti olan 17- monopropiyonat ve formoterol fumarat için akciğer erişimini sırasıyla %41 ve %45 artırmıştır.

Formoterol fumarat için toplam sistemik etki değişmezken, beklometazon-17-monopropiyonat için %10 düşüş göstermiş ve değişmemiş beklometazon dipropiyonat için artmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun Aerochamber Plus spacer ile kullanımı, beklometazon dipropiyonatın aktif metaboliti olan 17-monopropiyonat ve formoterol fumarat için akciğer erişimini sırasıyla % 41 ve % 45 artırmıştır. Toplam sistemik etki formoterol için değişmemiş, beklometazon-17-monopropiyonat için %10 düşüş göstermiş ve değişmemiş beklometazon dipropiyonat için artmıştır.

Stabil KOAH hastaları, sağlıklı gönüllüler ve astım hastalarında yapılan bir akciğer depozisyon çalışması, KOAH hastalarının nominal dozunun %33'ünün, sağlıklı bireylerde %34, astımlı hastalarda ise %31'inde akciğerlere birikim yaptığını göstermiştir. Beklometazon 17-monopropionat ve formoterol plazma maruziyeti, inhalasyondan sonraki 24 saat boyunca üç grupta karşılaştırılabilir olmuştur. KOAH hastalarında, beklometazon dipropionatın toplam maruziyeti, astım hastaları ve sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olmuştur.

Beklometazon dipropiyonat

Glukokortikoid reseptörlerine bağlanma afinitesi zayıf bir ön ilaç olan beklometazon dipropiyonat, esteraz enzimleriyle aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonata hidrolize olur. Beklometazon-17-monopropiyonat, ön ilaç olan beklometazon dipropiyonata göre daha güçlü bir topikal anti-inflamatuvar etkinliğe sahiptir.

Emilim

İnhale edilen beklometazon dipropiyonat akciğerlerden hızla emilir; emilimden önce beklometazon dipropiyonat büyük oranda aktif metaboliti B-17-MP'ye dönüşür. B-17 MP'nin sistemik biyoyararlılığı akciğer (%36) ve yutulan dozun gastrointestinal emilimi ile ortaya çıkar. Yutulan beklometazon dipropiyonat'ın biyoyararlanımı ihmal edilebilir düzeydedir, ancak, sistemik dolaşım öncesinde B-17-MP'ye dönüşüm emilimin %41'inin B-17-MP olarak gerçekleşmesini sağlar. Yutulan dozun artışı ile birlikte sistemik etkide yaklaşık olarak lineer bir artış vardır. İnhalasyon sonrasındaki mutlak biyoyararlılık değişmemiş beklometazon dipropiyonat ve B-17-MP için sırası ile nominal dozun %2 ve %62'si kadar olmuştur.

Dağılım

İntravenöz dozdan sonra, beklometazon dipropiyonat ve B-17-MP dağılımı yüksek plazma klerensi ile karakterizedir (sırasıyla 150 ve 120 l/saat) ve sabit durumda beklometazon dipropiyonat için dağılım hacmi az (20 l) B-17-MP için doku dağılımı daha fazladır (424 l). Plazma proteinine bağlanma orta derecede yüksektir.

Biyotransformasyon

Beklometazon dipropiyonat sistemik dolaşımda çoğu dokuda bulunan esteraz enzimleri aracılığı ile metabolize olur ve sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Metabolizmanın ana ürünü aktif metabolittir (B- 17-MP). Beklometazon-21-monopropiyonat (B-21-MP) ve beklometazon (BOH) gibi minör metabolitler de oluşur fakat bunlar sistemik maruziyete çok az katkıda bulunur.

Eliminasyon

Beklometazon dipropiyonatın başlıca atılım şekli polar metabolitler şeklinde feçesle atılımdır. Beklometazon dipropiyonat ve metabolitlerinin idrarla atılımı önemsiz miktardadır. Beklometazon dipropiyonat ve beklometazon-17-monopropiyonat için terminal eliminasyon yarılanma ömrü sırasıyla 0,5 ve 2,7 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal veya hepatik bozukluğu olan hastalarda beklometazon dipropiyonatın farmakokinetikleri çalışılmamıştır; ancak beklometazon dipropiyonat bağırsak sıvısında, serum, akciğerler ve karaciğerde bulunan esteraz enzimleri ile çok hızlı metabolize olarak, daha polar ürünler olan B-21-MP, B-17-MP ve BOH haline dönüştüğü için karaciğer yetersizliğinin beklometazon dipropiyonat farmakokinetik ve güvenlik profilini değiştirmesi beklenmemektedir.

Beklometazon dipropiyonat veya metabolitlerine idrarda rastlanmadığı için, böbrek yetersizliği olan hastalarda sistemik maruziyette artış gözlemlenmemiştir.

Formoterol

Emilim

İnhalasyondan sonra formoterol hem akciğerden hem de gastrointestinal yoldan emilmektedir. Ölçülü doz inhalatör (MDI) ile oral uygulamadan sonra yutulan inhale dozun fraksiyonu % 60 ile % 90 arasında bulunabilir. Yutulan dozun en az % 65'lik bir kısmı gastrointestinal sistemde emilir. Değişmemiş ilaç zirve plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 0.5 saat-1 saat sonra ulaşır.

Dağılım

Formoterol'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür ve %34'ü albümine bağlanır. Terapötik dozlarda ulaşılan konsantrasyon aralığında bağlanmada doygunluk gerçekleşmez. Oral uygulamadan sonra saptanan eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir. Formoterol emilimi 12-97 mikrogram inhale formoterol fumarat aralığı boyunca lineerdir.

Biyotransformasyon

Formoterol yaygın biçimde metabolize olur ve öne çıkan metabolik yol fenolik hidroksil grubundaki doğrudan konjugasyondur. Glukoronid asit konjugatı inaktiftir. İkinci majör yol fenolik 2'-hidroksil grubunda demetilasyon ve bunu izleyen konjugasyondur. Sitokrom P- 450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, formoterol demetilasyonuna katılırlar. Karaciğer, primer metabolizma bölgesi olarak görülmektedir. Formoterol terapötik geçerli konsantrasyonlarda CYP-450 enzimlerini inhibe etmez.

Eliminasyon

Formoterolün idrardan kümülatif atılımı bir KTI (kuru toz inhaler)'den tek inhalasyon sonrasında 12-96 µg doz aralığında lineer artış göstermiştir. Sırası ile ortalama, %8 ve %25 oranındaki doz değişmeden ve total formoterol olarak atılmıştır.

12 sağlıklı olguda tek bir 120 µg doz inhalasyonunu takiben ölçülen plazma konsantrasyonlarına dayanılarak, ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 10 saat olduğu belirlenmiştir. (R,R) ve (S,S) enantiomerleri idrarda atılan değişmemiş ilacın sırasıyla yaklaşık %40 ve %60'ını temsil etmektedir. İki enantiomerin oranı araştırılan doz aralığında sabit kalmıştır ve yinelenen dozlardan sonra bir enantiomerin diğerine nispetle daha fazla biriktiğine ilişkin kanıt bulunamamıştır.

Oral uygulamadan sonra (40-80 µg) dozun %6-%10'a varan oranı sağlıklı olgularda idrarda değişmemiş ilaç olarak bulunmuştur ve %8'e varan oranı ise glukuronid olarak bulunmuştur. Oral formoterol dozunun toplam %67'si idrarla (başlıca metabolitleri şeklinde) ve kalanı dışkı ile atılır. Formoterol'ün renal klirensi 150 ml/dakikadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/böbrek yetersizliği: Formoterol'ün farmakokinetiği karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Ancak, formoterol temel olarak hepatik metabolizma yoluyla elimine edildiğinden, ciddi karaciğer sirozu olan hastalarda artmış bir maruziyet beklenebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Kombinasyon halinde veya tek başına verilen beklometazon dipropiyonat (BDP) ve formoterol ile yapılan hayvan deneylerinde gözlenen toksisite, abartılmış farmakolojik aktivite ile ilişkili etkilerdir. Bu etkiler başlıca köpeklerde BDP'nin bağışıklığı baskılayıcı etkileri ve formoterol'ün bilinen kardiyovasküler etkileri ile ilişkilidir. Kombinasyonun uygulanmasından sonra toksisitede artış veya beklenmedik bulgular gözlemlenmemiştir

Karsinojenite:

Önerilen kombinasyonla karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, ayrı ayrı bileşenler için bildirilen hayvanlardan elde edilen veriler, insanlarda herhangi bir potansiyel karsinojenisite riskini akla getirmemektedir.

Mutajenite:

Beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu ile gerçekleştirilen genotoksisite çalışmaları mutajenik bir potansiyele işaret etmemektedir.

Üreme üzerine toksisitesi:

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları doza bağlı etkileri göstermiştir. Kombinasyon, dişilerde azalmış doğurganlık ve embriyofetal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Gebe hayvanlara göre yüksek kortikosteroid dozlarının, damak yarığı ve rahim içi büyüme geriliği dahil fetal gelişim anomaliliklerine neden olduğu bilinmektedir ve beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu ile görülen etkiler muhtemelen beklometazon dipropiyonattan ötürüdür. Bu etkiler yalnızca, aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonata yüksek sistemik maruz kalımla fark edilmiştir (hastalarda beklenen plazma düzeylerinin 200 katından daha fazla). Ayrıca, hayvanlarda yapılan çalışmalarda, beta2-sempatomimetiklerin bilinen tokolitik etkilerine dayandırılabilen bir etki olan gebelik ve doğum süresinin uzaması görülmüştür. Bu etkiler, beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda maternal plazma formoterol düzeyleri beklenen düzeylerin altında olduğunda kaydedilmiştir.

CFC içermeyen itici gaz HFA-134a ile ilişkili klinik öncesi konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrar doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarında insanlar için herhangi bir özel risk ortaya çıkmamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz Etanol

Hidroklorik asit

HFA 134a

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

20 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Eczane ve Depolar için Talimatlar

2°C -8°C arasında buzdolabında en fazla 15 ay saklanmalıdır.

Hastalar için Talimatlar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmak koşuluyla en fazla 5 ay içerisinde kullanılmalıdır.

Donmaktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FOTEROL-B 6 mcg/100 mcg inhalasyon çözeltisi içeren aerosol adlı ürünümüz için ambalaj malzemesi olarak ölçüm valfli alüminyum vialler (tüp) kullanılmaktadır. Her kanister (tüp ve valf) inhaler kullanımının amacına uygun bir şekilde gerekli püskürtmeyi yapması için bir toz kapağı donanımlı plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiştir. Her bir kap 120 dozluk uygulama sağlar.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir. Kullanım talimatları “4.2.Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde detaylı olarak açıklanmıştır.

Uyarı: Kap yüksek basınç altında sıvı ihtiva eder. Kabı 50°C üzerinde sıcaklıklara maruz bırakmayınız, delmeyiniz ve açmaya çalışmayınız.

7 RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-posta: deva@devaholding.com.tr

8 RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/185

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ