

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXYTERA 200 mcg / 25 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül:

Flutikazon furoat200 mikrogram (cihazdan salınan doz: 184 mcg)

Vilanterol (trifenatat olarak).....25 mikrogram (40 mikrogram vilanterol trifenatatata eşdeğerdir, cihazdan salınan vilanterol dozu: 22 mcg)

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon Tozu, Sert Kapsül

Her bir ambalajda, üzerinde OXYTERA yazan 1 adet inhalasyon cihazı ve içerisinde 30 adet transparan kapsül içeren 1 adet şişe bulunmaktadır. Kapsüllerden her biri 200 mikrogram flutikazon furoat ve 25 mikrogram vilanterol içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar

Önerilen doz, günde bir defa OXYTERA 200 mcg/25 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül inhalasyonudur.

Bir uzun etkili beta₂-agonist ile kombinasyon halinde düşük ila orta doz bir inhale kortikosteroid dozuna ihtiyaç duyan 12 yaş ve üzeri adolesanlar ve yetişkinler için 100/25 mikrogramlık OXYTERA başlangıç dozu düşünülmelidir. OXYTERA 100/25 mikrogram dozlarında hastaların



yeterli düzeyde kontrol edilmemesi durumunda, doz, astım kontrolünde ek bir iyileşme sağlayabilecek olan 200/25 mikrogram düzeyine çıkarılabilir.

Hastalar genellikle, flutikazon furoat/vilanterol inhalasyonundan sonra 15 dakika içinde akciğer fonksiyonunda bir iyileşme yaşamaktadır. Bununla birlikte, hastaya, astım semptomlarının kontrolünü sürdürmek için düzenli günlük kullanımın gerekli olduğu ve semptomların kaybolması durumunda bile tedaviye devam edilmesi gerektiği söylenmelidir.

Dozlar arasındaki dönemde semptomlar görülürse, anında rahatlama sağlamak için inhale bir kısa etkili beta₂-agonist alınmalıdır.

Uyguladıkları flutikazon furoat/vilanterol dozunun optimal düzeyde kalmasını ve yalnızca hekim önerisi ile değiştirilmesini sağlamak için hastalar hekimleri tarafından düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir. Doz, etkin semptom kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanmalıdır.

Bir uzun etkili beta₂-agonist ile kombinasyon halinde daha yüksek bir inhale kortikosteroid dozuna ihtiyaç duyan 12 yaş ve üzeri adolesanlar ve yetişkin astım hastaları için 200/25 mikrogram OXYTERA dozu düşünülmelidir.

Astımlı hastalara, hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon furoat dozunu ihtiva eden OXYTERA dozu verilmelidir. Hekimler, astım hastalarında, günde bir kez 100 mikrogram flutikazon furoat'ın, günde iki kez alınan 250 mikrogram flutikazon propiyonata; günde bir kez alınan 200 mikrogram flutikazon furoatın ise günde iki kez alınan 500 mikrogram flutikazon propiyonata yaklaşık olarak eşdeğer olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Uygulama şekli:

OXYTERA, yalnızca inhalasyon içindir.

OXYTERA, her gün aynı saatte uygulanmalıdır.

İnhalasyonun ardından hasta yutmadan suyla ağzını çalkalamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu popülasyonda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda gerçekleştirilen çalışmalar, sistemik flutikazon furoat maruziyetinde bir artış olduğunu göstermiştir (C_{maks} ve EAA) (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dozun ayarlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Karaciğer yetmezliği görülen hastalarda kortikosteroidlerle ilgili sistemik yan etki riski daha fazla olabilir.



Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda maksimum doz 100/25 mikrogram olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

OXYTERA'nın 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Bu popülasyonda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

OXYTERA,

- Şiddetli süt proteini alerjisi bulunan ya da
- İlacın etkin maddelerine ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen bir aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alevlenmeler

OXYTERA, kısa etkili bir bronkodilatör gerektiren akut astım semptomlarının giderilmesi için kullanılmamalıdır. Semptomları rahatlatmak için artan kısa etkili bronkodilatör kullanımı, kontrolün bozulduğunu göstermektedir ve hastalar bir hekim tarafından muayene edilmelidir.

Tedaviye son verilmesinin ardından semptomlar yeniden görülebileceğinden, hastalar hekim gözetimi olmadan astımda OXYTERA tedavisini bırakmamalıdır.

OXYTERA tedavisi sırasında astımla ilgili yan etkiler ya da alevlenmeler görülebilir. Astım semptomlarının OXYTERA tedavisinin başlamasının ardından kontrol altına alınamaması ya da kötüleşmesi durumunda, hastalara tedaviye devam etmeleri ancak bir hekime danışmaları söylenmelidir.

Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde de olduğu gibi, dozlam sonrasında hırıltıda görülen ani bir artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum, derhal kısa etkili bir inhale bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. OXYTERA tedavisi derhal kesilmeli, hasta muayene edilmeli ve gerekirse alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

OXYTERA dahil sempatomimetik ilaçlar ile birlikte supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller gibi kardiyak aritmileri içeren kardiyovasküler etkiler görülebilir. Kardiyovasküler hastalık geçmişi ya da yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan hastalar ile yapılan bir plasebo kontrollü çalışmada, flutikazon furoat/vilanterol kullanan hastalarda plasebo kullanan hastalara kıyasla



kardiyovasküler ve ciddi kardiyovasküler etkilerde veya kardiyovasküler ölüm riskinde herhangi bir artış görülmemiştir.

Ancak OXYTERA şiddetli kardiyovasküler hastalık veya kalp ritm anomalileri, tirotoksikoz, düzeltilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum meyili görülen hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Hepatik yetmezliği olan hastalar

Orta ile ciddi hepatik yetmezliği olan hastalar için, 100/25 mikrogram dozu kullanılmalıdır ve hastalar, sistemik kortikosteroid ile ilişkili istenmeyen etkiler için izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Sistemik kortikosteroid etkileri

Uzun süreler için reçete edilmiş yüksek dozlar başta olmak üzere, tüm inhale kortikosteroidler ile sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin, oral kortikosteroidlere kıyasla görülme olasılığı daha düşüktür. Olası sistemik etkiler, Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal süpresyonu, kemik mineral yoğunluğunda azalma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, katarakt ve glokom ve daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyonu (özellikle çocuklarda) içeren psikolojik ya da davranışsal etkilerdir.

Kortikosteroid içeren tüm ilaçlarla olduğu gibi OXYTERA, pulmoner tüberküloz ya da kronik ya da tedavi edilmemiş enfeksiyonlar görülen hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında görme bozuklukları rapor edilebilir. Bir hastada bulanık görüş veya diğer görme bozukluğu şikayetleri varsa hasta, sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı sonrası bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz korioretinopati (CSCR) gibi olası nedenlerin değerlendirilmesi için oftalmoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Hiperglisemi

Diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda kan glukoz düzeylerinde artış bildirilmiştir. Diabetes mellitus hikayesi olan hastalara reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dâhil 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.

Astım hastalarında pnömoni

Astım hastalarında görülen pnömoni insidansı yüksek dozda yaygındır. OXYTERA 200/25 mikrogram uygulanan astım hastaları, OXYTERA 100/25 mikrogram ya da plasebo uygulanan hastalara kıyasla artan bir pnömoni riskine sahip olabilir. Herhangi bir risk faktörü tanımlanmamıştır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnhale dozlamanın ardından elde edilen düşük plazma konsantrasyonlarından dolayı klinik dozlarda OXYTERA'ya bağlı klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin olası olmadığı düşünülmektedir.

Beta-blokerlerle etkileşim

Beta-adrenerjik blokerler, beta₂-adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir ya da antagonize edebilir. Kullanımları için güçlü nedenler bulunmadıkça, selektif olmayan ve selektif beta₂ adrenerjik blokerlerin eşzamanlı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır.

CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim

Flutikazon furoat ve vilanterol, CYP3A4 enziminin aracılık ettiği karaciğerdeki kapsamlı ilk geçiş metabolizması ile hızlı şekilde vücuttan uzaklaştırılmaktadır.

Sistemik flutikazon furoat ve vilanterol maruziyeti, advers reaksiyon potansiyelinde bir artışa yol açacak şekilde yükselebileceğinden, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, ritonavir, kobisistat içeren ürünler) ile birlikte uygularken dikkatli olunmalıdır. Tedaviden beklenen fayda, sistemik kortikosteroid yan etki riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanılmamalıdır; birlikte kullanım durumunda hasta sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

Bir CYP3A4 ilaç etkileşimi çalışması, flutikazon furoat/ vilanterol kombinasyonu (200/25 mikrogram) ve güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol (400 mg) ile sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmiştir. Birlikte uygulama, ortalama flutikazon furoat EAA₍₀₋₂₄₎ ve C_{maks}'ı sırasıyla %36 ve %33 oranında arttırmıştır. Flutikazon furoat maruziyetindeki artış, 0-24. saatteki ağırlıklı ortalama serum kortizolünde %27 azalma ile ilişkilendirilmiştir.



Birlikte uygulama, ortalama vilanterol $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} 'ı sırasıyla %65 ve %22 oranında arttırmıştır. Vilanterol maruziyetindeki artış; kalp atış hızı, kan potasyumu veya QTcF aralığı üzerindeki β_2 agonist ile ilgili sistemik etkilerde herhangi bir artış ile ilişkilendirilmemiştir.

P-glikoprotein inhibitörleri ile etkileşim

Flutikazon furoat ve vilanterol, P-glikoprotein substratlarıdır (P-gp). Vilanterol ve güçlü P-gp ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörü verapamilin birlikte uygulandığı, sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir klinik farmakoloji çalışması, vilanterolün farmakokinetiği üzerinde herhangi anlamlı bir etki göstermemiştir. Spesifik bir P-gp inhibitörü ve flutikazon furoat ile klinik farmakoloji çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Sempatomimetik ilaçlar

Diğer sempatomimetik ilaçlar ile eş zamanlı kullanım (tek başına veya kombinasyon terapisinin bir bölümü olarak) OXYTERA'nın istenmeyen etki potansiyelini artırabilir. OXYTERA, diğer uzun etkili β_2 adrenerjik agonistlerle veya uzun etkili β_2 adrenerjik agonistleri içeren ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Flutikazon furoat/vilanterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur.

OXYTERA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. OXYTERA'nın gebe kadınlara uygulanması, ancak anneye yönelik beklenen yararı fetüse yönelik potansiyel riskten daha fazla olduğunda düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Flutikazon furoat ya da vilanterol ve/veya metabolitlerinin insan sütüne geçişine ilişkin yeterli bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte, diğer kortikosteroidler ve β_2 -agonistleri insan sütünde



tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirme çağındaki yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi ya da OXYTERA tedavisinin kesilmesi konusunda bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertiliteye ilişkin veriler mevcut değildir. Hayvan çalışmaları OXYTERA'nın fertilite üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OXYTERA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Kapsamlı astım ve KOAH klinik çalışmalarından elde edilen veriler, OXYTERA ile ilgili yan etkilerin sıklığını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Astım klinik gelişim programında, yan etkilerin entegre bir değerlendirmesinde toplam 7.034 hasta yer almıştır. KOAH klinik gelişim programında, yan etkilerin entegre bir değerlendirmesinde toplam 6.237 hasta yer almıştır.

Flutikazon furoat ve vilanterol ile en yaygın rapor edilen advers etkiler baş ağrısı ve nazofarenjit olmuştur. Pnömoni ve kırık haricinde, güvenlik profili astım ve KOAH hastalarında benzer bulunmuştur. Klinik çalışmalar sırasında, pnömoni ve kırık vakaları KOAH hastalarında daha sık şekilde gözlenmiştir.

Aşağıda istenmeyen etkiler MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve sıklığa göre liste halinde sunulmaktadır. İstenmeyen etkilerin sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

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

Her sıklık derecesi grubunda yan etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Pnömoni* (KOAH'lı hastalarda), üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, grip, ağızda ve boğazda kandidiyazis

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi, anjiyoödem, kaşıntı, ürtiker dahil hipersensitivite reaksiyonları



Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Ekstrasistoller

Seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Nazofaranjit

Yaygın: Orofarinjeal ağrı, sinüzit, faranjit, rinit, öksürük, disfoni

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, kırıklar**, kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi

*, **Aşağıdaki “İşaretlenmiş yan etkilerin açıklamaları” başlığına bakınız.

İşaretlenmiş yan etkilerin açıklamaları***Pnömoni (bkz. Bölüm 4.4)**

Bir önceki yılda alevlenme öyküsü olan orta ila ciddi KOAH hastalarında (n=3255, bronkodilatör-sonrası ortalama FEV₁ ölçümü beklenenin %45'i, standart sapma (SD) %13) yürütülen birer yıllık, tekrarlı iki çalışmanın bütünleşik analizinde, 1.000 hasta yılında pnömoni olay sayısı 200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 97,9, 100/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 85,7 ve 25 mikrogram vilanterolde 42,3 olmuştur. 1.000 hasta yılında şiddetli pnömoni için bu olay sayıları sırasıyla 33,6, 35,5 ve 7,6 olmuştur. 1.000 hasta yılında ciddi pnömoni olay sayısı 200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 35,1, 100/25 mikrogram



flutikazon furoat/vilanterolde 42,9 ve 25 mikrogram vilanterolde 12,1 olmuştur. Son olarak, maruziyet-ayarlı fatal pnömoni vakaları 200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 8,8, 100/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 1,5 ve 25 mikrogram vilanterolde 0 olmuştur.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü veya artmış kardiyovasküler hastalık riski olan orta şiddette KOAH (bronkodilatör-sonrası ortalama FEV₁ ölçümü beklenenin %60'ı, standart sapma (SD) %6) hastalarında yürütülen plasebo-kontrollü bir çalışmada (SUMMIT), flutikazon furoat/vilanterol (FF/VI), flutikazon furoat (FF), vilanterol (VI) ve plasebo ile pnömoni insidansı (sırasıyla): advers etkiler (%6, %5, %4, %5); ciddi advers etkiler (%3, %4, %3, %3); pnömoni nedeniyle olduğuna karar verilen tedavi sırasında ölümler (%0,3, %0,2, %0,1, %0,2) olmuş; ayarlanmış maruziyet oranları (1.000 tedavi yılında, sırasıyla): advers etkiler (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); ciddi advers etkiler (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); pnömoni nedeniyle olduğuna karar verilen tedavi sırasında ölümler (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) olmuştur.

Astım hastalığına ilişkin 11 çalışmanın bütünleşik analizinde (7.034 hasta), 1.000 hasta yılında pnömoni insidansı 200/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 18,4, 100/25 mikrogram flutikazon furoat/vilanterolde 9,6 ve plasebo grubunda 8,0 olmuştur.

****Kırıklar**

İki adet tekrarlı 12 aylık çalışmada, toplam 3.255 KOAH hastasında genel kemik kırıkları insidansı tüm tedavi gruplarında düşük bulunmuştur ve vilanterol 25 mikrogram grubuna (<%1) kıyasla tüm flutikazon furoat/vilanterol gruplarında daha yüksek bir insidans görülmüştür (%2). Vilanterol 25 mikrogram grubuna kıyasla flutikazon furoat/vilanterol gruplarında daha fazla kırık görülmesine rağmen, tipik olarak kortikosteroid kullanımı ile ilgili kırıklar (örn. omurilik sıkışması/torakolomber vertebral kırıklar, kalça ve asetabular kırıkları) flutikazon furoat/vilanterol ve vilanterol tedavi gruplarının <%1'inde görülmüştür.

SUMMIT çalışması için, FF/VI, FF, VI ve plasebo ile tüm kırık olaylarının insidansı her iki kolda da %2 olmuştur; genellikle inhale kortikosteroid ile ilişkilendirilen kırıklar her iki kolda da %1'den az olmuştur. Tüm kırık olayları için maruziyet-ayarlı oranlar (1.000 hasta yılında) sırasıyla 13,6, 12,8, 13,2 ve 11,5 olmuştur; genellikle inhale kortikosteroid ile ilişkilendirilen kırıklar için sırasıyla 3,4, 3,9, 2,4 ve 2,1'dir.

Astım hastalığına ilişkin 11 çalışmanın bütünleşik analizinde (7.034 hasta), kırık insidansı %1'den az olmuştur ve genellikle travmayla ilişkilendirilmiştir.

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 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)



4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptom ve belirtiler

OXYTERA doz aşımı, ilacın içeriğindeki her bir bileşenin etkilerinden kaynaklanan ve diğer beta₂-agonistlerinin doz aşımı ile birlikte görülen ve bilinen inhale kortikosteroid sınıf etkileri ile benzer olan belirti ve semptomlar oluşturabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Tedavi

OXYTERA doz aşımı için herhangi bir spesifik tedavi mevcut değildir. Doz aşımı görülmesi halinde, gerektiği şekilde uygun izleme önlemleri ile destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Kardiyoselektif beta-blokaj yalnızca, klinik olarak anlamlı ve destekleyici önlemlere yanıt vermeyen belirgin vilanterol doz aşımı etkilerinde kullanılmalıdır. Kardiyoselektif beta-bloke edici ilaçlar, bronkospazm öyküsü bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Ayrıca ulusal zehir merkezlerinin önerilerine uygun olarak veya klinik koşulların gerektirdiği şekilde ek tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar, antikolinergikler hariç kortikosteroid veya diğer ilaçlarla birlikte adrenergikler

ATC kodu: R03AK10

Etki mekanizması:

Flutikazon furoat ve vilanterol, iki ilaç sınıfını temsil etmektedir (sentetik bir kortikosteroid ve selektif, uzun etkili bir beta₂-reseptör agonisti).

Farmakodinamik etkiler:

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat, potent anti-enflamatuvar etkiye sahip bir sentetik, triflorlu kortikosteroiddir. Flutikazon furoatın astım semptomları üzerindeki etkisine dair kesin mekanizma bilinmemektedir. Kortikosteroidlerin, çoklu hücre tipleri (örn. eozinofiller, makrofajlar, lenfositler) ve mediatörler (örn. enflamasyonda görülen sitokinler ve kemokinler) üzerinde çok çeşitli etkilere sahip oldukları görülmüştür.

Vilanterol trifenatat

Vilanterol trifenatat, bir selektif uzun etkili beta₂-adrenergik agonisttir (LABA).

Vilanterol trifenatat dahil olmak üzere beta₂-adrenoseptör agonisti etkin maddelerin farmakolojik etkileri, en azından kısmen de olsa adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenozin monofosfata (siklik AMP) dönüşmesini katalize eden enzim olan intrasellüler adenilat siklazın stimülasyonu



ile ilişkilendirilebilir. Artan siklik AMP düzeyleri bronşiyal düz kasın gevşemesine ve özellikle mast hücreler olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık mediatörlerinin salıverilmesinin inhibe edilmesine neden olmaktadır.

Kortikosteroidler ve LABA'lar arasında moleküler etkileşimler gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda steroidler, reseptör sayısında ve hassasiyetinde artışla sonuçlanacak şekilde beta₂-reseptör genini aktive etmektedir ve LABA'lar, steroide bağlı aktivasyon için glukokortikoid reseptörünü hazırlamakta ve hücre nükleer translokasyonunu arttırmaktadır. Bu sinerjistik etkileşimler artmış anti-enflamatuvar aktivite ile sonuçlanmaktadır. Bu aktivite, astımın patofizyolojisi ile ilgili çeşitli enflamatuvar hücrelerde *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir. KOAH hastalarından alınan periferik mononükleer kan hücrelerinde, klinik dozlarda elde edilen konsantrasyonlarda tek başına flutikazon furoatla karşılaştırıldığında flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunda daha fazla anti-enflamatuvar etki görülmüştür. LABA bileşiğinin artmış anti-enflamatuvar etkisi diğer inhale kortikosteroid/LABA (İKS/LABA) kombinasyonlarında görülene benzerdir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Astım

Farklı sürelerle sahip üç adet faz III randomize, çift kör çalışmada (HZA106827, HZA106829 ve HZA106837), dirençli astım görülen yetişkin ve adolesanlarda flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Tüm hastalar, 1. vizit öncesinde en az 12 hafta boyunca LABA ile ya da LABA olmadan bir İKS (inhale kortikosteroid) kullanmaktaydı.

HZA106837 çalışmasında, tüm hastalar 1. vizitten bir yıl önce oral kortikosteroidlerle tedavi gerektiren en az bir alevlenme yaşamıştır.

HZA106827 çalışması 12 hafta sürmüştür ve bu çalışmada, tümü günde bir kez uygulanmak üzere plaseboya kıyasla [n=203], flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram [n=201] ve FF (flutikazon furoat) 100 mikrogram [n=205] dozlarının etkililiği değerlendirilmiştir.

HZA106829 çalışması 24 hafta sürmüş ve bu çalışmada, günde iki kez uygulanan 500 mikrogram flutikazon propiyonata (FP) [n=195] kıyasla her ikisi de günde bir kez uygulanan flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mikrogram [n=197] ve FF 200 mikrogram [n=194] tedavilerinin etkililiği değerlendirilmiştir.

HZA106827/HZA106829 çalışmasında ko-primer etkililik sonlanım noktaları, tüm gönüllülerde başlangıça kıyasla tedavi periyodunun sonunda klinik vizit en düşük (bronkodilatör öncesi ve doz öncesi) FEV₁'de meydana gelen değişiklik ve tedavi periyodunun sonunda bir gönüllü alt grubunda dozdan sonraki 0-24 saatlik periyotta hesaplanan ağırlıklı ortalama seri FEV₁ idi. Tedavi sırasında kurtarma ilacı kullanılmayan 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıça kıyasla görülen değişiklik, güçlendirilmiş bir sekonder sonlanım noktası idi. Bu çalışmalarda



görülen primer ve önemli sekonder sonlanım noktalarına yönelik sonuçlar Tablo 1’de açıklanmaktadır.

Tablo 1- HZA106827 ve HZA106829 çalışmalarındaki primer ve önemli sekonder sonlanım noktalarının sonuçları

Çalışma No	HZA 106829		HZA 106827	
FF/VI Tedavi Dozu* (mikrogram)	Günde bir kez 200/25 FF/VI’e karşılık Günde bir kez FF 200	Günde bir kez 200/25 FF/VI’e karşılık Günde iki kez FP 500	Günde bir kez 100/25 FF/VI’e karşılık Günde bir kez FF 100	Günde bir kez 100/25 FF/VI’e karşılık Günde bir kez plasebo
Dip FEV ₁ ’de Başlangıca Kıyasla Görülen Değişiklik Son Gözlemin İleriye Taşınması (LOCF)				
Tedavi farkı P değeri (%95 GA)	193ml P<0,001 (108,277)	210ml P<0,001 (127,294)	36ml P:0,405 (-48,120)	172ml P<0,001 (87,258)
Doz sonrası 0-24 saatte Ölçülen Ağırlıklı Ortalama Seri FEV ₁				
Tedavi farkı P değeri (%95 GA)	136ml p=0,048 (1, 270)	206ml p=0,003 (73, 339)	116ml p=0,06 (-5, 236)	302ml p<0,001 (178, 426)
Kurtarma İlacı Kullanılmayan 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik				
Tedavi farkı P değeri (%95 GA)	11,7% P<0,001 (4,9, 18,4)	6,3% P:0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% P<0,001 (4,3, 16,8)	19,3% P<0,001 (13,0, 25,6)
Semptomsuz 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik				
Tedavi farkı P değeri (%95 GA)	8,4% P: 0,010 (2,0, 14,8)	4,9% P: 0,137 (-1,6, 11,3)	12,1% P<0,001 (6,2, 18,1)	18,0% P<0,001 (12,0, 23,9)
Sabah Pik Ekspiratuvar Akışta Başlangıca Kıyasla Görülen Değişiklik				
Tedavi farkı P değeri (%95 GA)	33,5L/dak P<0,001 (22,3, 41,7)	32,9L/ dak P<0,001 (24,8, 41,1)	14,6L/ dak P<0,001 (7,9, 21,3)	33,3L/ dak P<0,001 (26,5, 40,0)
Akşam Pik Ekspiratuvar Akışta Başlangıca Kıyasla Görülen Değişiklik				
Tedavi farkı P değeri (%95 GA)	30,7L/dak P<0,001 (22,5, 38,9)	26,2L/dak P<0,001 (18,0 34,3)	12,3L/dak P<0,001 (5,8, 18,8)	28,2 L/dak P<0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = flutikazon furoat/vilanterol

HZA106837, değişken tedavi sürelerine sahipti (hastaların çoğunun en az 52 hafta boyunca tedavi gördüğü minimum 24 haftadan maksimum 76 haftaya kadar). HZA106837 çalışması



hastalar her ikisi de günde bir kez uygulanan flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram [n=1.009] ya da FF 100 mikrogram [n=1.010] dozlarını almak için randomize edilmiştir. HZA106837 çalışmasında, primer sonlanım noktası ilk şiddetli astım alevlenmesinin görüldüğü zamandır. Şiddetli astım alevlenmesi, en az 3 gün boyunca sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasını ya da hastanın hastaneye yatırılmasını gerektiren ya da sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasını gerektiren astımdan ötürü hastanın acile kaldırılmasını gerektiren astım hastalığının bozulması olarak tanımlanmıştır. Ortalama FEV₁'de başlangıca kıyasla ayarlanmış ortalama değişiklik de sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

HZA106837 çalışmasında flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram uygulanan hastalarda şiddetli bir astım alevlenmesi görülme riski, tek başına FF 100 mikrogram uygulamasına kıyasla %20 azalmıştır (risk oranı 0,795, p=0,036 %95 GA (0,642, 0,985)). Her hasta başına yılda şiddetli astım alevlenmesi oranı, FF 100 grubunda 0,19 (her 5 yılda yaklaşık 1) ve flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram grubunda 0,14 idi (her 7 yılda yaklaşık 1). FF 100 grubuna kıyasla flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram için alevlenme oranı 0,755 idi (%95 GA 0,603, 0,945). Bu oran, FF 100'e kıyasla flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram uygulanan hastalar için şiddetli astım alevlenmesi oranında %25 azalma olduğunu göstermektedir (p=0,014). Flutikazon furoat/vilanterolün 24 saatlik bronkodilatör etkisi, herhangi bir etkinlik kaybı olmaksızın bir yıllık tedavi periyodu boyunca korunmuştur (taşiflaksi gözlenmeden). Flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram dozu sürekli olarak, FF 100 mikrograma kıyasla 12., 36. ve 52. haftada ve sonlanım noktasında ortalama FEV₁'de 83 ml - 95 ml arasında bir değer göstermiştir (p<0,001 %95 GA 52, sonlanım noktasında 126ml). Flutikazon furoat/vilanterol 100/25 grubunda hastaların %44'ü tedavi sonunda iyi kontrol edilirken (ACQ7 ≤0,75) bu oran FF 100 mikrogram grubunda hastaların %36'sı idi (p<0,001 %95 GA 1,23, 1,82).

Çalışmaların Salmeterol/Flutikazon propiyonat kombinasyonları ile karşılaştırılması

24 haftalık bir çalışmada (HZA113091), akşamları günde bir kez Flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram ve günde iki kez salmeterol/FP 50/250 mikrogram uygulanan kontrol altında olmayan dirençli astımlı yetişkin ve adolesan hastalarda, başlangıca kıyasla akciğer fonksiyonunda iyileşme görülmüştür. Ağırlıklı ortalama 0-24 saatlik FEV₁ değerinde başlangıca kıyasla oluşan 341 ml (Flutikazon furoat/vilanterol) ve 377 ml'lik (salmeterol/FP) ayarlanmış ortalama tedavi artışları, her iki tedavi için de 24 saat boyunca akciğer fonksiyonunda genel bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Gruplar arasındaki -37 ml'lik ayarlanmış ortalama tedavi farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,162). Flutikazon furoat/vilanterol grubundaki ortalama FEV₁ gönüllüleri için başlangıca göre 281 ml'lik LS ortalama değişikliği ve salmeterol/FP grubundaki gönüllülerde 300 ml'lik değişiklik (-19 ml'lik ayarlanmış ortalama farkı (%95 GA:-0,073, 0,034)) istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,485).

Günde bir kere flutikazon furoat/vilanterol 100/25 ile günde iki kere salmeterol/FP 50/250'nin (dip FEV₁ -10 ml'lik bir sınır kullanılarak) benzer etkililiğini göstermek için, günde iki kere açık etiketli salmeterol/FP 50/250 ile 4 haftalık tedavi sonrasında astımları iyi şekilde kontrol altına alınmış erişkin ve ergenlerde (N=1504) randomize, çift kör, paralel gruplu, 24 haftalık



çalışma (201378) yürütülmüştür. Günde bir kere flutikazon furoat/vilanterole randomize edilen gönüllülerde akciğer fonksiyonu, günde iki kere salmeterol/flutikazon propiyonata randomize edilenlerle karşılaştırılabilir olmuştur [dip FEV₁ 'de fark +19 ml'dir (%95 GA: -11, 49)].

Astım alevlenmeleri üzerindeki etkilerini uygun şekilde karşılaştırmak için salmeterol/FP ile veya diğer IKS/LABA kombinasyonları ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır.

Flutikazon furoat monoterapisi

24 haftalık randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada (FFA112059), dirençli astım görülen yetişkin ve adolesan hastalarda plaseboya kıyasla [n=115] günde bir kez uygulanan FF 100 mikrogram [n=114] ve günde iki kez uygulanan FP 250 mikrogramın [n=114] güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Tüm hastaların, ziyaret 1'den önce (tarama viziti) en az 4 hafta süreyle stabil dozda bir IKS kullanmış olması gerekmektedir ve ziyaret 1'in 4 haftasında LABA kullanımına izin verilmemiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası, tedavi periyodu sonunda klinik vizitte ortalama (bronkodilatör ve doz öncesi) FEV₁'de başlangıca kıyasla meydana gelen değişikliktir. 24 haftalık tedavi sırasında kurtarma ilacı kullanılmayan 24 saatlik periyotların yüzdesinde başlangıca kıyasla görülen değişiklik güçlü bir sekonder sonlanım noktası idi. 24 haftalık zaman noktasında, FF ve FP, plaseboya kıyasla sırasıyla ortalama FEV₁'i 146 ml (%95 GA 36, 257ml, p=0,009) ve 145 ml (%95 GA 33, 257ml, p=0,011) arttırmıştır. FF ve FP, plaseboya kıyasla sırasıyla 24 saatlik kurtarma ilacı kullanılmayan periyotların yüzdesini %4,8 (%95 GA 6,9, 22,7, p<0,001) ve %17,9 (%95 GA 10,0, 25,7, p<0,001) oranında arttırmıştır.

Alerjen değerlendirme çalışması

İnhale alerjene gösterilen erken ve geç astım yanıtı üzerindeki flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogramın bronkoprotektif etkileri, hafif şiddette astım hastalarında tekrarlı doz, plasebo kontrollü dört kollu çapraz geçişli bir çalışmada (HZA113126) değerlendirilmiştir. Hastalar, 21 gün boyunca günde bir kez flutikazon furoat/vilanterol 100/25 mikrogram, FF 100 mikrogram, vilanterol 25 mikrogram ya da plasebo uygulanması ve ardından nihai dozdan 1 saat sonra alerjen ile bir değerlendirme yapılması için randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen alerjenler, ev tozu akarı, kedi döküntüsü ya da huş ağacı polenidir; yapılan seçim her bir tarama testine dayandırılmıştır. Seri FEV₁ ölçümleri, salin inhalasyonunun ardından (başlangıç) alınan pre-alerjen değerlendirme değerleri ile benzerdi. Genel olarak, erken astım yanıtı üzerindeki en büyük etkiler, tek başına FF 100 mikrogram ya da vilanterol 25 mikrograma kıyasla flutikazon furoat/vilanterol 100 mcg/25 mcg dozlarında görülmüştür. Flutikazon furoat/vilanterol 100 mcg/25 mcg ve FF 100 mikrogram, tek başına vilanterol ile kıyaslandığında geç astım yanıtını neredeyse ortadan kaldırmıştır. Flutikazon furoat/vilanterol 100 mcg/25 mcg, metakolin değerlendirmesi ile 22. günde değerlendirildiği üzere, monoterapilere kıyasla alerjen kaynaklı bronşiyal hiper-reaktivite karşısında anlamlı olarak daha fazla koruma sağlamıştır.

Bronkoprotektif ve HPA eksen etkileri çalışması



Flutikazon propiyonat (FP) veya budesonide (BUD) karşı flutikazon furoatın (FF) bronkoprotektif ve HPA eksenini etkileri bir artan tekrarlı doz, plasebo kontrollü, çapraz çalışmada (203162) solunum yolu aşırı duyarlılığı ve öngörülen $FEV_1 \geq 65\%$ ile karakterize olan astımı bulunan 54 yetişkin üzerinde değerlendirilmiştir. Hastalar; FF'nin (25, 100, 200, 400, 800 mikrogram/gün), FP'nin (50, 200, 500, 1.000, 2.000 mikrogram/gün), BUD'nin (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mikrogram/gün) veya plasebonun 5 yedi günlük doz eskalasyon aşamalarından bir veya iki tedavi periyoduna randomize edilmiştir. Her doz eskalasyon aşamasından sonra, adenozin-5'-monofosfat (AMP) etkisine (FEV_1 [AMP PC20]'de $\geq 20\%$ düşüşe yol açan uyarıcı konsantrasyon) solunum yolu aşırı duyarlılığı ile bronş koruması ve 24 saatlik ağırlıklı ortalama plazma kortizolü değerlendirilmiştir.

Astım için onaylı terapötik doz aralığı boyunca, AMP PC20 (mg/ml) ve kortizol supresyon (%) değerleri şöyle olmuştur: FF (100 ila 200 mikrogram/gün) için 81 ila 116 mg/ml ve %7 ila %14, FP (200 ila 2.000 mikrogram/gün) için 20 ila 76 mg/ml ve %7 ila %50 ve BUD (400 ila 1.600 mikrogram/gün) için 24 ila 54 mg/ml ve %13 ila %44.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, astımda, flutikazon furoat/vilanterol ürünü ile yapılan çalışmalardaki bulguların, pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnhalasyon yoluyla flutikazon furoat/ vilanterol olarak uygulandığında, flutikazon furoat/vilanterolün mutlak biyoyararlanımı ortalama olarak sırasıyla %15,2 ve %27,3 idi. Hem flutikazon furoatın hem de vilanterolün oral biyoyararlanımı düşük olup, ortalama olarak sırasıyla %1,26 ve $<2\%$ idi. Oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, inhale edilerek uygulanmasını takiben flutikazon furoat ve vilanterol için sistemik maruziyet, primer olarak akciğere giden dozun inhale edilen kısmının emilimi yoluyla olmaktadır.

Dağılım:

İntravenöz dozun ardından hem flutikazon furoat hem de vilanterol yaygın şekilde dağıtılırlar ve kararlı durumdaki ortalama dağılım hacimleri sırasıyla 661 L ve 165 L'dir.

Hem flutikazon furoatın hem de vilanterolün kırmızı kan hücreleri ile düşük bir ilişkisi bulunmaktadır. Flutikazon furoat ve vilanterolün insan plazmasındaki *in vitro* plazma proteinlerine bağlanması yüksek olup ortalama olarak sırasıyla $>99,6\%$ ve $93,9\%$ idi. Böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda *in vitro* plazma protein bağlama derecesinde herhangi bir azalma olmamıştır.



Flutikazon furoat ve vilanterol, P-glikoprotein (P-gp) için substratlardır, ancak, flutikazon furoat/vilanterolün P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasının, flutikazon furoat veya vilanterolün sistemik maruziyetini değiştirmesinin olası olmadığı düşünülmektedir, çünkü her ikisi de iyi emilen moleküllerdir.

Biyotransformasyon:

In vitro verilere dayanarak hem flutikazon furoat hem de vilanterolün ana metabolizma yollarına daha çok CYP3A4 aracılık etmektedir.

Flutikazon furoat en çok, S-florometil karbotiyoat grubunun, kortikosteroid aktivitesi anlamlı olarak düşük olan metabolitlere hidrolizi ile metabolize edilmektedir. Vilanterol, en çok anlamlı olarak düşük β 1- ve β 2-agonist aktivitesi olan bir dizi metabolite O-dealkilasyon ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Oral uygulamayı takiben, flutikazon furoat insanlarda metabolizma yoluyla elimine edilmiş olup neredeyse tamamı feçes yoluyla atılırken; radyoaktif olarak işaretlenmiş dozun %1'inden azı idrarla atılmıştır.

Oral yolla gerçekleştirilen radyoaktif işaretli bir insan çalışmasında, oral uygulamayı takiben, vilanterol başlıca metabolizma yoluyla eliminasyonu takiben radyoaktif dozun sırasıyla yaklaşık %70 ve %30'u idrar ve feçeste metabolitler şeklinde atılmıştır. Flutikazon furoat/vilanterolün inhale edilerek uygulanmasını takiben vilanterolün görünen plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama olarak 2,5 saat idi. Vilanterol 25 mikrogram tekrar dozlarının inhalasyon yoluyla uygulanması ile belirlenen vilanterol birikmesi için etkin yarı ömür, astımlı kişilerde 16 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar:

Adolesanlarda (12 yaş ve üstü), herhangi bir doz değişikliği önerilmemektedir.

Flutikazon furoat/vilanterolün farmakokinetiği, 12 yaşın altındaki hastalarda çalışılmamıştır. Flutikazon furoat/vilanterolün 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

Yaşlılar:

Yaşın, flutikazon furoat ve vilanterolün farmakokinetiği üzerindeki etkileri, astım ile ilgili faz III çalışmalarda belirlenmiştir.

Yaşın (12-84), astımlı hastalarda flutikazon furoat ve vilanterolün farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Astımlı hastalarda herhangi bir doz değişikliği önerilmemektedir.



Böbrek Yetmezliği:

Flutikazon furoat/vilanterolün bir klinik farmakoloji çalışması, şiddetli böbrek yetmezliğinin (kreatinin klirensi <30ml/dak) sağlıklı gönüllülere kıyasla, flutikazon furoat veya vilanterole anlamlı olarak daha fazla maruziyete veya daha belirgin kortikosteroid veya beta₂-agonist sistemik etkilerine yol açmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Hemodiyalizin etkileri çalışılmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A, B veya C), sağlıklı gönüllülere kıyasla, flutikazon furoat/vilanterolün 7 günlük tekrarlı dozunun ardından, flutikazon furoatın sistemik maruziyetinde bir artış olmuştur (EAA₍₀₋₂₄₎ ile ölçüldüğü üzere üç katına kadar). Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki (Child-Pugh B) flutikazon furoat sistemik maruziyetindeki artış (flutikazon furoat/vilanterol 200/25 mikrogram), sağlıklı gönüllülere kıyasla, serum kortizolünde ortalama %34'lük bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) hastalarında doza göre normalleştirilmiş flutikazon furoat sistemik maruziyeti benzer olmuştur.

Flutikazon furoat/vilanterolün 7 günlük tekrarlı dozunun ardından; hafif, orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerin (Child-Pugh A, B veya C), vilanterole sistemik maruziyetinde anlamlı bir artış olmamıştır (C_{maks} ve EAA).

Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği (vilanterol, 25 mikrogram) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (vilanterol, 12,5 mikrogram) olan gönüllülerde, flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonunun, beta-adrenerjik sistemik etkiler üzerinde (kalp atış hızı veya serum potasyumu) sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı etkileri olmamıştır.

Diğer Özel Popülasyonlar:

Astımlı gönüllülerde, Doğu Asyalı, Japon ve Güney Doğu Asyalı hastalar (gönüllülerin %12-13'ü) için flutikazon furoat EAA₍₀₋₂₄₎, diğer ırk gruplarına kıyasla %33 ila %53 oranında daha yüksek olmuştur. Ancak, bu popülasyondaki daha yüksek sistemik maruziyetin, idrarda 24 saatlik kortizol atılımı üzerinde daha büyük bir etki ile ilişkilendirildiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Ortalama olarak, Asya kökenli gönüllüler için diğer ırk gruplarına kıyasla, vilanterol C_{maks} 'ın %220 ila %287 oranında daha yüksek olduğu ve EAA₍₀₋₂₄₎'ün benzer olduğu öngörülmektedir. Ancak, bu daha yüksek vilanterol C_{maks} 'ın, kalp atış hızı üzerinde klinik olarak anlamlı etkilere yol açtığına dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Cinsiyet, Vücut Ağırlığı ve VKİ:



1.213 astımlı hastaya (712 kadın) ait faz III verilerinin popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak; cinsiyet, vücut ağırlığı veya VKİ (vücut kütle indeksi)'nin flutikazon furoatın farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

856 astımlı hasta (500 kadın) için yapılan popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak; cinsiyet, vücut ağırlığı veya VKİ'nin vilanterolün farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Cinsiyet, vücut ağırlığı veya VKİ'ye bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda flutikazon furoat ya da vilanterol ile görülen farmakolojik ve toksikolojik etkiler, tipik olarak glukokortikosteroidler ya da beta₂-agonistleri ile ilişkilendirilen etkilerdir. Vilanterol ile kombinasyon halinde flutikazon furoat uygulaması, herhangi bir anlamlı yeni toksisiteye yol açmamıştır.

Genotoksisite/karsinojenisite

Flutikazon furoat

Flutikazon furoat, standart çalışmalarda genotoksik değildi. EAA'ya göre önerilen maksimum insan dozundakine benzer maruziyet düzeylerinde sıçanlarda ya da farelerde gerçekleştirilen yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında da karsinojenik değildi.

Vilanterol trifenatat

Genetik toksisite çalışmaları, vilanterolün insanlar için genotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Diğer beta₂ agonistlerine yönelik bulgularla tutarlı olarak, yaşam boyu inhalasyon çalışmalarında vilanterol, dişi sıçan ve fare üreme yolunda ve sıçan hipofiz bezinde proliferatif etkilere yol açmıştır. EAA'ya göre, önerilen maksimum insan dozundakinin sırasıyla 1,2 ya da 30 katı maruziyet düzeylerinde sıçanlarda ya da farelerde görülen tümör insidansında herhangi bir artış olmamıştır.

Üreme Toksikolojisi

Flutikazon furoat

Vilanterol ile kombinasyon halinde sıçanlarda gerçekleştirilen flutikazon furoat inhalasyon uygulamasının ardından görülen etkiler, tek başına flutikazon furoat uygulaması ile görülen etkilerle benzerdir.

Flutikazon furoat, sıçanlarda ya da tavşanlarda teratojenik değildi fakat sıçanlarda gelişimi geciktirmiş ve maternal olarak toksik dozlarda tavşanlarda aborsiyona neden olmuştur. EAA'a göre, önerilen maksimum insan dozundakinin yaklaşık 3 katı maruziyet düzeylerinde sıçanlarda gelişim üzerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Vilanterol trifenatat



Vilanterol, sıçanlarda teratojenik değildir. Tavşanlarda gerçekleştirilen inhalasyon çalışmalarında, vilanterol, diğer beta₂ agonistleri ile birlikte görülenlere benzer etkilere yol açmıştır (yarık damak, açık göz kapağı, sternebral füzyon ve ekstremita fleksürleri/ malrotasyon). Subkütan olarak uygulandığında, EAA'ya göre önerilen maksimum insan dozundakinin 84 katı maruziyet düzeylerinde herhangi bir etki oluşmamıştır.

Flutikazon furoat ya da vilanterol, sıçanlarda fertilite ya da pre- ve post-natal gelişim üzerinde herhangi bir istenmeyen etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Her paketteki inhaler, bu paketteki tüm kapsüller kullanıldıktan sonra atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altında oda sıcaklığında saklayınız.

Kapsüller, nemden korumak için daima orijinal ambalajında saklanmalı ve sadece kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, desikant kapaklı HDPE şişe içerisinde 30 kapsül + 1 adet inhalasyon cihazı bulunmaktadır.

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.

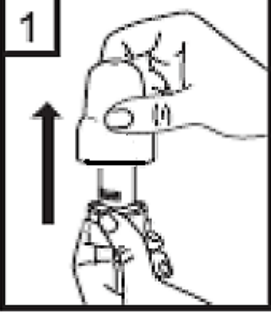
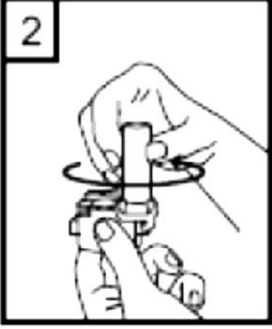
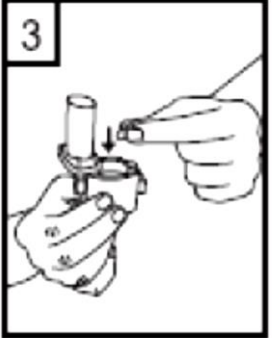
OXYTERA uygulaması esnasında aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır:

Hastaların jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir.

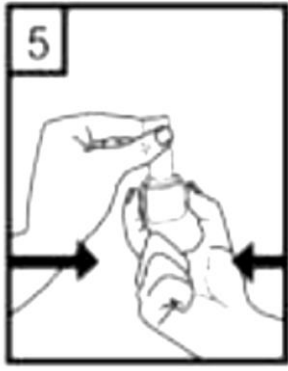
Hastaya jelatinin zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir.



Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma olasılığı asgari düzeye indirilebilir.

	1-Kapağı çekip çıkarınız.
	2-Kapsül bölmesini açınız. İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.
	3-Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Ambalajından bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarmanız önemlidir. ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz!



	4-Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar geri çevirerek kapalı duruma getiriniz.
	5-Tozu kapsülden serbestlemek için: • Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz. • Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) aynı anda ve sadece bir kez sıkıca basarak kapsülü deliniz. Not: Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük jelatin parçacıkları ağzınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat jelatin yenebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.
	6-Nefesinizi olabildiğince dışarıya veriniz.
	7-İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için: • Ağızlığı ağzınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz. • Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız. • Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. Not: Kapsülün, kapsül bölmesinin



	üzerindeki alanda dönmesine bağlı olarak bir vızıldama sesi duymalısınız. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Daha sonra 7. basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar BASMAYINIZ.
8- Cihazın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi tutabildiğiniz kadar (en az 3-4 saniye) tutunuz ve cihazı ağzınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6, 7 ve 8 no' lu işlemleri tekrarlayınız.	
9- Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (Bkz. basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız. Doktorunuzun önerisi doğrultusunda aynı işlemleri diğer kapsüller için de tekrarlayınız.	
10- İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kâğıt mendil ya da fırça kullanınız. Not: İnhalasyon cihazını temizlemek için SU KULLANMAYINIZ. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.	

İlacınızı kullandıktan sonra ağzınızı su ile iyice çalkalayınız ve çalkaladıktan sonra ağzınızdaki suyu tükürünüz. Bunu yapmak, ağzınızda mantar enfeksiyonu (pamukçuk) gelişmesi riskini azaltır.

Uygulamaya ilişkin sorular ve cevapları

1.Kapsüllerin küçük parçacıklara ayrılmasını nasıl önlerim?

Cihazın yanındaki kırmızı kulakçıklara (düğmelere) bastığınızda (5. basamak), kapsüller kırılabilir ve nefes alırken ağzınıza ya da boğazınıza küçük parçalar kaçabilir. Bunu aşağıdakileri uygulayarak önleyebilirsiniz:

- Kırmızı kulakçıklara (düğmelere) **yalnızca bir kere** basarak.
- Kapsülleri kullanmadan önce orijinal ambalajında tutarak.
- Kapsülleri 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayarak.
- Kapsülleri nemden koruyarak.

2.Kapsül parçacıkları zararlı mıdır?

Hayır. Kapsül, zararlı olmayan yenilebilir nitelikte jelatinden yapılmıştır. Ağzınıza ya da boğazınıza kaçan jelatin parçacıkları yutulabilir.

3.Kapsül bölmesinde sıkışan kapsülü nasıl çıkartacağım?

İnhalasyon cihazını açın, baş aşağı çevirin ve yavaşça dibine vurun.

4.Eğer kırmızı kulakçıklar (düğmeler) sıkışırsa ne yapmalıyım?



Kulakçıkları (düğmeleri) yavaşça kanatçıkların yardımıyla ilk konumuna geri çekin.

5.Dozu gerçekten alıp almadığımı nasıl bileceğim?

- İnhalasyon cihazınızın içerisinden nefes aldığınızda bir vızıldama sesi duyacaksınız.
- Ağızınızda laktozdan kaynaklanan 'şeker tadı' hissedeceksiniz. Boğazınızın arka kısmında toz hissedebilirsiniz. Bu normaldir.
- Doz alındığında kapsül boşalmış olacaktır.

6.İnhalasyon cihazının içerisindeki tozu nasıl temizlerim?

- Kuru bir kâğıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız.
- İnhalasyon cihazını asla yıkamamanız gerektiğini unutmamalısınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Grandi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kağıthane / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/485

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

