

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FASTAİR 100 mcg / 6 mcg İnhalasyon Tozu, Sert Kapsül

### 2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her bir inhalasyon için toz içeren kapsül;

Beklometazon dipropiyonat (BDP) .....100 mcg (81,9 mcg aktarılan doz)

Formoterol fumarat (dihidrat olarak).....6 mcg (5 mcg aktarılan doz) içerir.

#### Yardımcı madde:

Laktoz (inek sütü kaynaklıdır).....19,89 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3-FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül.

Beyaz-beyazımsı toz içeren şeffaf kapsüller

### 4-KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonisti+inhale kortikosteroid kombinasyonları ile tedavilerde olduğu üzere FASTAİR, astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir. Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

FASTAİR inhalasyon yoluyla kullanım içindir.

FASTAİR astımın başlangıç tedavisi yönetimine yönelik değildir. FASTAİR'in 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 inhalede mevcut olan kombinasyon dozlarından daha farklı bir doz kombinasyonu gerekirse, farklı inhalelerdeki uygun beta<sub>2</sub>-agonist ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

FASTAİR içerisindeki beklometazon dipropiyonat mikronize edilmiş partikül boyutu dağılımı ile tanımlanmaktadır ve bu mikronize edilmiş partikül boyutu dağılımına sahip olmayan beklometazon dipropiyonata göre daha güçlü etki göstermektedir. Bu nedenle, FASTAİR için günlük uygulanan beklometazon dipropiyonat miktarı, mikronize edilmemiş beklometazon dipropiyonatın günlük toplam miktarından düşük olmalıdır.

#### Uygulama sıklığı ve süresi:

Astım tedavisinde FASTAİR;

18 yaştan itibaren yetişkinler ve yaşlılarda;

Astım belirtilerini düzeltmek ve kontrol altına almak amacı ile olağan doz uygulaması;

Günde iki kez bir ya da iki inhalasyon halinde uygulanır. Maksimum günlük doz dört inhalasyondur.

Hastalara, asemptomatik olduklarında dahi düzenli olarak önerilen dozdaki FASTAİR'i kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Hastalara, inhaler tedavilerde oluşabilen “paradoksal bronkospazm” a karşı kısa etkili “rahatlatıcı” bronkodilatörlerini yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tedavisinde FASTAİR;

Günde iki kez iki inhalasyon halinde uygulanır.

**FASTAİR'in maksimum günlük dozu 4 kapsül'dür.**

**Uygulama şekli:**

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

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 FASTAİR'i hergün almaları konusunda bilgi verilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda FASTAİR kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. (bakınız bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

FASTAİR'in güvenliliği ve etkinliği 18 yaştan altındaki çocuklar ve adolesanlar için henüz kanıtlanmamıştır. 12 ve 17 yaş arasındaki adolesanlar için sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle, yeterli veri elde edilinceye kadar 12 yaştan altındaki çocuklar ile 12 ve 17 yaş arasındaki adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz ayarlanması gerekli değildir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Beklometazon dipropiyonat, formoterol fumarat dihidrat ve/veya ürün içeriğindeki herhangi maddelerden birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde FASTAİR kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi sonlandırılacaksa, tedavi dozunun tedrici olarak azaltılarak sonlandırılması tavsiye edilir. Tedavi ani olarak sonlandırılmamalıdır.

Astım tedavisi, basamaklı bir tedavi programını takip etmelidir ve belli aralıklarla hastanın tedaviye verdiği yanıt, akciğer fonksiyon testleri ile klinik açıdan değerlendirilmelidir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulursa sağlık kurumuna başvurmalıdır. “Kurtarıcı” bronkodilatörlerin kullanımının artması altta yatan hastalığın kötüleştiğine işaret eder ve bu durumda astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesi gerekir. Astım kontrolünde ani ve ilerleyici bir bozulma potansiyel olarak hayatı tehdit eder niteliktedir ve bu durumda hasta acil olarak tıbbi değerlendirmeden geçirilmeli, gerek inhale gerekse oral kortikosteroidler ile tedavinin artırılması gerekliliği veya enfeksiyon varsa antibiyotik ihtiyacı değerlendirilmelidir.

Hastalığın alevlenme dönemlerinde veya astımın akut olarak kötüleştiği durumlarda FASTAİR tedavisine başlanmamalıdır. FASTAİR ile yapılan tedavi esnasında astımla ilişkili ciddi advers olaylar ve alevlenmeler ortaya çıkabilir. Hastalardan tedaviye devam etmeleri ancak FASTAİR başladıktan sonra astım semptomları hala kontrol edilemiyor veya kötüleşiyorsa doktora başvurmaları istenmelidir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz alımı sonrasında hırıltılı solunum, öksürük ve nefes darlığında ani bir artışla beraber paradoksal bronkospazm gelişebilir. Bu durumda, hızlı etkili bir inhale bronkodilatör uygulanmalıdır. FASTAİR alımı hemen kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

**Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

FASTAİR, astımın başlangıç tedavisi için uygun değildir.

Akut astım ataklarının tedavisi için hastalara her zaman kısa etki süreli “kurtarıcı” bronkodilatörlerini yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Hastalara, asemptomatik oldukları durumda dahi reçete edildiği şekilde düzenli olarak FASTAİR’i kullanmaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

Astım semptomları kontrol altına alındığında, FASTAİR dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Tedavide alt basamaklara doğru inildikçe hastaların düzenli olarak kontrol edilmeleri önem kazanır. Bu dönemde FASTAİR’in en düşük etkin dozu kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

#### 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 ilaçlar arasında pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık bakımından kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

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

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

İnhale kortikosteroidlerin, özellikle uzun süre ile reçete edilen yüksek dozlarında, sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkilerin ortaya çıkma olasılığı oral kortikosteroidlere göre daha azdır. Olası sistemik etkiler: Cushing sendromu, Cushingoid belirtiler, adrenal supresyon, çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom ve daha nadiren psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda) dahil bir dizi psikolojik bozukluk veya davranış bozukluklarıdır. Bu nedenle, inhale kortikosteroid dozunun, astımın etkili bir şekilde kontrol edildiği en düşük doza ayarlanması önemlidir.

Hastaların inhale kortikosteroidlerle uzun süre ile tedavi edilmeleri adrenal supresyon ve akut adrenal krizle sonuçlanabilir. Tavsiye edilen beklometazon dipropiyonat dozundan daha yüksek dozları inhale eden çocuklar ve 16 yaşından küçük hastalar potansiyel risk altında olabilirler. Potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyen durumlar; travma, ameliyat, enfeksiyon veya dozun herhangi bir nedenle hızla azaltılması olabilir. Ortaya çıkan semptomlar genellikle belirsizdir ve anoreksiya, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, hipotansiyon, azalmış bilinç düzeyi, hipoglisemi ve nöbetler halinde görülebilir. Stres dönemlerinde ve elektif cerrahi esnasında tedaviye ilave kortikosteroid eklenmesi düşünülmelidir.

Oral kortikosteroidlerden, inhale kortikosteroidlere geçirilen hastalar kayda değer bir süre boyunca bozulmuş adrenal rezerv yönünden risk altında olabilirler. Geçmişte, yüksek doz acil kortikosteroid tedavisi görmüş veya uzun süreli yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisi alan hastalar da risk altında olabilirler. Stres yaratması muhtemel acil ve elektif durumlarda, ilgili rezidüel bozukluk olasılığı daima akılda tutulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Elektif prosedürlerden önce adrenal bozukluk derecesinin tespiti için ilgili uzmana danışılmalıdır.

FASTAİR aktif veya latent akciğer tüberkülozu, hava yollarında fungal veya viral enfeksiyon izlenen hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

FASTAİR; kardiyak aritmi, özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok ve taşiaritmiler, idiopatik subvalvular aortik stenoza, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı, ağır kalp yetersizliği, şiddetli arteriyel hipertansiyon ve anevrizma geçirmiş hastalarda dikkatle kullanılmalı, hasta monitorize edilmelidir.

Konjenital veya ilaçla indüklenen, bilinen veya şüpheli QTc aralığı uzaması ( $QTc > 0,44$  saniye) izlenen hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Formoterol, QTc aralığının uzamasını indükleyebilir.

FASTAİR; tirotoksikoz, diabetes mellitus, feokromositoma ve tedavi edilmemiş hipokalemi izlenen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ciddi hipokalemi, potansiyel olarak beta<sub>2</sub>-agonisti tedavisinden ileri gelebilir. Hipokalemi şiddeti hipoksi ile artabileceğinden ağır astımda bu duruma özel olarak dikkat edilmesi tavsiye edilir. Hipokaleminin şiddeti; hipokalemiyi indükleyen ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi diğer ilaçlarla yapılan eşzamanlı tedavi ile de artabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Birden fazla sayıda “kurtarıcı” bronkodilatörün tüketilebildiği stabil olmayan astımda da dikkatli olunması tavsiye

edilir. Bu gibi durumlarda hastanın serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Formoterol inhalasyonu kan şekeri düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Bu nedenle diyabet hastalarında kan glukozu yakından izlenmelidir.

Halojenli anestezikler ile anestezi planlandığında, kardiyak aritmi riski nedeniyle anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde FASTAİR kullanılmamış olması gerekmektedir.

Hastalara, orofarengeal fungal enfeksiyon ve disfoni riskini azaltmak için inhaler kullanımından sonra ağızlarını su ile çalkalamaları veya gargara yapmaları veya dişlerini fırçalamaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

Uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonisti preparatlarına bağlı olarak nadiren de olsa, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

Uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolü sağlandığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist kullanan ergen hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hemde uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

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.

FASTAİR laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### *Farmakokinetik etkileşimler*

Beklometazon dipropiyonat, sitokrom P-450 sisteminin katkısı olmaksızın esteraz enzimleri aracılığı ile hızla metabolize olarak aktif metaboliti olan beklometazon monopropiyonata dönüşür.

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-blokörlerin (göz damlaları dahil) kullanımından kaçınılmalıdır. Mecburi

beta- blokör kullanımı, formoterolün etkisi azalır ya da ortadan kaldırır.

Diğer beta-adrenerjik ilaçların kullanımı potansiyel olarak aditif etkiler oluşturabilir, bu nedenle teofilin veya diğer beta-adrenerjik ilaçlar formoterol ile eş zamanlı olarak reçete edilecekse dikkatli olunmalıdır.

Kinidin, disopramid, prokainamid, fenotiyazinler, belli antihistaminikler (örn., terfenadin), monoaminoksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ile yapılan eş zamanlı tedavi, QTc-aralığını uzatabilir ve ventriküler aritmi riskini artırabilir.

Ayrıca, L-Dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta<sub>2</sub>-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikler gösteren monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) ile eş zamanlı tedavi, hipertansif reaksiyonları başlatabilir.

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

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile eş zamanlı tedavi beta<sub>2</sub>-agonistlerinin olası hipokalemi etkisinin şiddetini artırabilir (bakınız bölüm 4.4). Hipokalemi, dijital glikozitler ile tedavi altında olan hastalarda aritmiye olan yatkınlığı arttırabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki astım ve KOAH hastalarında beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidratın çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve doğum kontrolünde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidratın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe hayvanlara uygulanan yüksek kortikosteroid dozlarının, yarı damak ve rahim içi büyüme geriliği gibi fetal gelişim anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. Beta<sub>2</sub>-sempatomimetik ajanların tokolitik etkisinden dolayı doğumun yaklaşmasında gerekli önlemler alınmalıdır. Belirlenmiş farklı ve daha güvenli tedavi alternatifi varsa, formoterolün gebelik esnasında ve özellikle gebeliğin sonunda veya doğum esnasında kullanımı tavsiye edilmemektedir.

FASTAİR'in gebelik sırasında uygulanması yalnızca beklenen faydalar potansiyel risklerden fazla ise düşünülmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidratın insanlarda emzirme esnasında kullanımına dair klinik veriler bulunmamaktadır.

Hayvan deneylerinden herhangi bir veri elde edilememiş de olsa, beklometazon dipropiyonatın diğer kortikosteroidler gibi anne sütüne geçtiğinin varsayılması anlamlıdır. Formoterol'ün insanda anne sütüne geçip geçmediğinin bilinmemesine karşın, emziren hayvanların sütünde formoterol tespit edilmiştir.

FASTAİR'in emziren kadınlara uygulanması yalnızca beklenen faydalar potansiyel risklerden fazla ise düşünülmelidir. Çocuk için emzirmenin ve anne için tedavinin faydası dikkate alınarak, emzirmenin veya FASTAİR ile tedavinin kesilip kesilmemesi konusunda bir karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

İnsanlarda hiçbir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sıçanlarda, beklometazon dipropiyonat'ın yüksek dozlarda kombinasyon halinde bulunması azalmış dişi üreme yeteneği ve embriyotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

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

FASTAİR'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Tremor, en yaygın görülen advers reaksiyondur. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile yapılan 12 haftalık bir klinik çalışmada; tremor, yalnızca maksimum doz uygulamasında (2 inhalasyon halinde günde 2 kez) görülmüş, sıklıkla da tedavinin başlangıcında ortaya çıkmış ve hafif seyirli olarak gözlenmiştir. Hiçbir hasta, tremorun bir sonucu olarak çalışmadan çekilmemiştir.

#### **Astım Hastalarında Klinik Çalışmalar**

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun güvenliliği, değişen şiddette astımı olan 12 yaş ve üzeri 719 hastanın ilaca maruz bırakıldığı aktif ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aşağıda bulunan advers reaksiyon insidansı, 12 yaş ve üzeri astımlı hastalarla ilişkilidir ve Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun tavsiye edilen dozlarında, 8-12 haftalık bir süre boyunca uygulandığı iki pivot klinik çalışmanın güvenlilik bulgularına dayanmaktadır. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda psikiyatrik bozukluklar gözlenmemiştir ancak inhale kortikosteroidlerin potansiyel bir sınıf etkisi olarak eklenmişlerdir.

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etki görülme sıklıkları MedDRA sistemine göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ); 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.

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın : Pnömoni (KOAH'lı hastalarda),  
Yaygın olmayan : Nazofarenjit, oral kandidiyazis

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan : Hipertrigliseridemi

**Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor : Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, agresyon, davranış değişiklikleri (daha çok çocuklarda)

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın : Tremor  
Yaygın olmayan : Baş ağrısı

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor : Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan : Taşikardi, sinüs bradikardisi, anjina pectoris, miyokardiyal iskemi

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan : Boğazda tahriş, astımın alevlenmesi, dispne, orofarengeal ağrı, disfoni, öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar-**

Yaygın olmayan : Bulantı

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan : Yorgunluk, sinirlilik

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan : Elektrokardiyogramda QT uzaması, kortizol içermeyen idrarda azalma, azalmış kan kortizolü, artmış kan potasyumu, artmış kan glukozu, zayıf r- dalga ilerlemeli elektrokardiyogram,

Formoterol ile ilişkili gözlemlenen advers olaylar şunlardır: Tremor, baş ağrısı, taşikardi, sinüs bradikardisi, angina pectoris, miyokardiyal iskemi, QTc aralığı uzaması.

Beklometazon dipropiyonat ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar genellikle şunlardır: Nazofarenjit, oral kandidiazis, disfoni, boğazda tahriş, huzursuzluk, kortizol içermeyen idrarda azalma, azalmış kan kortizolü, artmış kan glukozu.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile yapılan klinik deneyimlerde gözlenmeyen ancak genellikle beklometazon dipropiyonat'ın inhalasyon yoluyla uygulanmasıyla ilişkilendirilen ilave advers reaksiyonlar, diğer oral fungal enfeksiyonlar ve pnömonidir. İnhalasyon kortikosteroid tedavisi esnasında bazen tat bozuklukları bildirilmiştir.

Oral fungal enfeksiyonlar, oral kandidiyazis ve disfoniye azaltmaya yönelik önlemler için Bölüm 4.4'e bakınız.



İnhale kortikosteroidlerin (örn., beklometazon dipropiyonat) sistemik etkileri özellikle uzun süreli kullanım için reçetelenen yüksek doz uygulamalarında ortaya çıkabilir. Bunlar: Cushing Sendromu, Cushingoid belirtiler, adrenal supresyon, kemik mineral yoğunluğunda azalma, ergenlerde büyüme geriliği, glokom ve katarakt olarak görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4)

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun terapötik dozlarıyla elde edilen klinik deneyimlerde gözlenmeyen ancak genellikle formoterol gibi uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistinin uygulanmasıyla ilişkilendirilen ilave advers reaksiyonlar; palpasyon, atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi, potansiyel olarak ciddi hipokalemi ve artmış/azalmış kan basıncıdır. İnhale formoterol tedavisi esnasında bazen uykusuzluk, baş dönmesi, huzursuzluk ve anksiyete bildirilmiştir. Formoterol kas kramplarını, miyaljiyi de artırabilir.

Döküntü, ürtiker, pruritus ve eritem; göz, yüz, dudak ve boğazda ödem (anjiyoödem) dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Diğer inhaler tedavilerde olduğu gibi doz alımı sonrasında hırıltılı solunum, öksürük ve nefes darlığında ani bir artışla beraber paradoksal bronkospazm oluşabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun 11 yaşına kadar olan çocuklardaki güvenliliği ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamakta, yalnızca 12-17 yaş arasındaki ergenlerde sınırlı bilgiler bulunmaktadır. Erişkinler ve ergenler üzerinde yapılan 12 haftalık randomize bir klinik çalışmada, orta-ağır şiddetli astımı olan 12-17 yaş arası 162 hasta, beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kuru toz inhaler veya beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu basınçlı ölçülü doz inhaler formülasyonunu günde 2 kez 1 veya 2 inhalasyon şeklinde kullanmışlardır. Ergenlerdeki advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, türü ve şiddetinin erişkinlerden farklı olmadığı gözlenmiştir.

#### **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](http://www.titck.gov.tr); eposta;tufam@titck.gov.tr;tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

FASTAİR'in tek bir uygulama için tavsiye edilen en yüksek dozu 2 inhalasyondur. Astım hastalarında FASTAİR'in kümülatif 4 inhalasyonu (tek bir doz şeklinde verilen toplam beklometazon dipropiyonat 400 mikrogram, formoterol 24 mikrogram) çalışılmıştır. Kümülatif tedavi uygulaması, hayati belirtiler üzerinde anormal klinik etkilere neden olmamış ve ciddi veya şiddetli advers reaksiyonlar gözlenmemiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu basınçlı ölçülü doz inhaler formülasyonunda, astım hastalarında 12 inhale doza kadar kümülatif inhalasyon araştırılmıştır (toplam beklometazon dipropiyonat 1200 mikrogram, formoterol 72 mikrogram). Kümülatif tedaviler hayati belirtiler üzerinde anormal etkiye neden olmamış ve ciddi veya şiddetli advers olaylar gözlenmemiştir.

Aşırı formoterol dozları beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler için tipik olan etkilerden; bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, uyku hali, çarpıntı, taşikardi, ventrikül aritmiler, QTc aralığının uzaması, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemiye neden olabilir.

Formoterol ile doz aşımı durumunda, destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalar hastaneye yatırılmalıdır. Kardiyoselektif beta-adrenerjik blokörlerin uygulaması düşünülebilir ancak beta-adrenerjik blokör ilaç kullanımının bronkospazma neden olabileceği göz önünde bulundurulmalı, dikkatli olunmalı, hastaların serum potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Önerilenden fazla akut beklometazon dipropiyonat dozlarının inhalasyonu, adrenal fonksiyonun geçici olarak baskılanmasına neden olabilir. Bu durum, plazma kortizol ölçümleri ile doğrulandığı üzere, baskılanma birkaç gün içinde ortadan kalkacağı için acil önlem gerektirmez. Bu hastalarda tedavi, astımın kontrol altına alınabildiği en uygun dozda sürdürülmelidir.

Kronik bir şekilde önerilenden fazla beklometazon dipropiyonat dozlarının inhalasyonu durumunda (bkz Bölüm 4.4), adrenal rezervin monitorizasyonu gerekebilir. Bu grup hastalarda da tedavi, astımın kontrol altına alınabildiği en uygun dozda sürdürülmelidir.

FASTAİR aracılığıyla 800 mikrogram beklometazon dipropiyonat ve 48 mikrogram formoterol'e kadar olan tek supra-terapötik dozlar genelde güvenli ve iyi tolere edilebilirdir.

## **5- FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için kullanılan ilaçlar, Kortikosteroidler veya diğer ilaçlar ile kombine adrenerjikler – (antikolinergik kombinasyonları hariç).

ATC Kodu: R03AK08

#### **Etki mekanizması:**

FASTAİR'in iki etkin maddesi farklı etki mekanizmalarına sahiptir. İnhal kortikosteroid ve beta<sub>2</sub>-agonisti kombinasyonlarıyla ortak olduğu üzere, ilgili bileşenlerle de astım alevlenmelerinde azalmaya dair aditif etkiler görülmektedir. Bu bileşenler:

#### **Beklometazon dipropiyonat**

İnhalasyon yolu ile önerilen dozlarda uygulanan beklometazon dipropiyonat, akciğerlerde glukokortikoidlere özgü lokal antiinflamatuvar etki gösterir ve bu etki, astım belirtileri ve alevlenmelerinde azalma sağlarken, sistemik olarak uygulanan kortikosteroidlere nazaran potansiyel olarak daha az advers etki gösterir.

#### **Formoterol**

Formoterol, reversibl solunum yolu obstrüksiyonu izlenen hastalarda bronş düz kaslarının gevşemesini sağlayan uzun etki süreli selektif bir beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistidir. Bronş genişletici etkisi hızlı bir şekilde, inhalasyondan 1-3 dakika sonra etkisini gösterir ve 12 saat sürer.

#### **Klinik deneyim**

Orta-ağır şiddetli persistan astım hastalarında beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kuru toz inhaler ve beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu 100/6 mikrogram basınçlı ölçülü doz inhaler çözeltisinde bulunan iki bileşenin etkililiği; üç ayrı çalışmada karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Genellikle, klinik uygulamada iki inhalerin 1 ve

2 inhalasyon halinde günde iki kez dozundaki etkililiklerinin eşdeğer olması beklenmiştir.

Birinci çalışmada; primer amaç, bronkodilatasyonla ölçülen inhale kortikosteroid bileşeninin etkililiğinin değerlendirilmesidir (doz öncesi FEV<sub>1</sub>). Her iki formülasyon günde iki kez 1 ve 2 inhalasyon şeklinde uygulandığında; 3 aylık tedavi süresinin sonunda, orta-ağır şiddetli semptomatik astımlı 696 hastanın FEV<sub>1</sub> değerlerinde, başlangıç FEV<sub>1</sub> değerlerine göre klinik açıdan belirgin olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. FEV<sub>1</sub>'de, başlangıç değerlerine göre en az 250 ml'lik bir ortalama artış gözlenmiştir. Her iki doz uygulamasında da, beklometazon dipropiyonat/formoterol kuru toz inhaler ve basınçlı inhalasyon çözeltisi formülasyonlarının doz öncesi FEV<sub>1</sub> değerleri arasında klinik açıdan belirgin bir fark bulunmamıştır. Sabah tepe ekspiratuar akımı (PEF'i) için anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Doz öncesi FEV<sub>1</sub>'de doz-yanıt ilişkisi için istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Astım kontrolü ölçümlerinde; her iki formülasyonun yüksek dozlarında başlangıçtan itibaren tedavi dönemi boyunca sabah ve akşam astım semptom skoru ve semptomsuz günlerin yüzdeleri belirgin olarak düzelmiştir.

İkinci çalışmada primer amaç, beklometazon dipropiyonat/formoterol'ün kuru toz ve basınçlı ölçülü doz inhaler (bÖDİ) formülasyonlarındaki uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist bileşeninin etkililik değerlendirmesidir. Bu çalışmada, başlangıçtaki bronkodilatasyon ve tek doz uygulamasından sonraki 12 saate kadar olan bronkodilatasyon, FEV<sub>1</sub>'in bir dizi spirometrik değerlendirmesiyle ölçülmüştür (formoterolün etki süresinin en az %80'ine göre FEV<sub>1</sub> EAA). Her iki beklometazon dipropiyonat/formoterol formülasyonu da, bir ve dört dozluk inhalasyonlarında, FEV<sub>1</sub> EAA<sub>0-12</sub>'yi plaseboya göre anlamlı derecede düzeltmiştir. Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat'ın kuru toz inhalerinin 1 ve 4 dozluk uygulamalarındaki bronkodilatasyon, basınçlı ölçülü doz inhaler formülasyonundaki bronkodilatör etkinlik ile eşdeğerdedir. Her iki formülasyonun düşük ve yüksek dozları arasındaki doz-yanıt ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Üçüncü çalışmada; beklometazon dipropiyonat/formoterol basınçlı ölçülü doz inhalasyon çözeltisi (günde 2 defa 1 inhalasyon) ile yapılan 4 haftalık bir hazırlık döneminden sonra kontrol altına alınan 755 astım hastasının tamamı, günde iki kez 1 inhalasyon şeklinde verilen aynı inhaler (bÖDİ), beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kuru toz inhaler veya doz başına 100 mikrogram beklometazon dipropiyonat inhalasyon tozu tedavi gruplarına 8 haftalık tedavi için randomize edilmişlerdir. Birincil hedef, başlangıçtan itibaren tüm tedavi süresince sabah tepe ekspiratuar akımında (PEF) tedavi başlangıcına göre görülen değişikliğin tespitidir. 8 haftalık tedaviden sonra, her iki beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat formülasyonu (bÖDİ ve kuru toz inhaler), beklometazon dipropiyonat kuru toz monoterapisine göre belirgin olarak sabah tepe ekspiratuar akımında (PEF) daha iyi iyileşme sağlamış ve her iki kombinasyon inhalerinin birincil sonlanım noktaları arasında hiçbir fark bulunmamıştır. Her iki kombinasyon inhaleri arasında, astım kontrol anketi skoru ve kurtarıcı ilaçsız geçen gün sayısı gibi semptom ölçümleri değerlendirmelerinde herhangi bir farklılık bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun 5-11 yaşındaki çocuklardaki güvenliliği ile ilgili klinik deneyim bulunmamakta, yalnızca 12-17 yaş arasındaki ergenler için sınırlı bilgiler bulunmaktadır.

3 aylık randomize bir klinik çalışmada, orta-ağır şiddetli astım tanısı konan 12-17 yaşlarındaki 162 ergen, günde iki kez 1 veya 2 inhalasyon olacak şekilde, Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu kuru toz inhaler veya karşılık gelen basınçlı

inhalasyon çözeltisi formülasyonuna (bÖDİ) randomize edilmişlerdir. Tedavi süresi sonunda, doz öncesi FEV<sub>1</sub>'de görülen artış, erişkinlere göre ergenlerde daha yüksek bulunmuştur.

Pediyatrik kullanımına dair bilgi için ayrıca Bölüm 4.2 ve 4.8'e bakınız.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Beklometazon dipropiyonat

#### Emilim

İnhale edilen beklometazon dipropiyonat akciğerlerden hızlı bir şekilde emilir; absorpsiyondan önce, çoğu dokuda bulunan esteraz enzimleri aracılığıyla yoğun bir şekilde aktif metaboliti olan beklometazon-17-monopropiyonata hidrolize olur ve glukokortikoid reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanır. Aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat sistemik yararlanımı akciğerler ve yutulan dozun gastrointestinal absorpsiyonundan kaynaklanır. Yutulan beklometazon dipropiyonat'ın biyoyararlanımı önemsizdir. Bununla beraber, sistemik dolaşım öncesi beklometazon-17-monopropiyonata dönüşüm aktif metabolitin absorpsiyonu ile neticelenir.

Basıncılı bir ölçülü doz inhalerden inhalasyon sonrası mutlak biyoyararlanım, değişmemiş beklometazon dipropiyonat ve beklometazon-17-monopropiyonat için nominal dozun yaklaşık olarak, sırasıyla, %2 ve %62'sidir.

#### Dağılım

Dozun intravenöz olarak verilmesinden sonra, kararlı durumdaki dağılım hacminin beklometazon dipropiyonat için az (20 L) ve aktif metaboliti için daha fazla (424 L) olmasına karşın, beklometazon dipropiyonat ve aktif metabolitin dağılımı yüksek plazma klerensi (sırasıyla 150 ve 120 litre/saat) ile tanımlanır.

Beklometazon dipropiyonat'ın metabolik yazgısı esasen (%82) aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat ile sonuçlanır.

Plazma proteinine bağlanma kısmen yüksektir (%87).

#### Biyotransformasyon

Ön ilaç olarak glukokortikoid reseptörlerine afinitesi zayıf olan beklometazon dipropiyonat, esteraz enzimleriyle hidrolize olarak, güçlü bir lokal antiinflamatuvar etkinliğe sahip aktif metaboliti olan beklometazon-17-monopropiyonat'a dönüşür.

#### Eliminasyon

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

#### Doğrusallık/ Doğrusal Olmayan Durum

İnhalasyon tozunun iki farklı yitiliği (Beklometazon dipropiyonat / Formoterol fumarat 100 mcg/6 mcg ve Beklometazon dipropiyonat / Formoterol fumarat 200 mcg/6 mcg) üzerinden iki bileşenin akciğer biyoyararlanımı ve toplam sistemik maruz kalımını değerlendirmek için bir klinik farmakoloji çalışması yapıldı. Bu parametreler, hem aktif kömür ile hem de aktif kömür

olmadan, her formülasyonun tek bir dozundan (4 inhalasyon) sonra değerlendirildi. Açık etiketli, 6 yönlü çapraz, tek dozlu dizayna sahip çalışmaya, tahmin edilen değerleri  $\geq 70$  FEV<sub>1</sub> olan toplam 30 erişkin astımlı hasta dahil edildi ve bu hastalar günlük düşük inhale kortikosteroid dozları (örn., Budesonid veya eşdeğer  $\leq 400$  mcg / gün) veya düşük doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili  $\beta_2$  agonistler içeren sabit kombinasyonlar ile tedavi edildi. Beklometazon dipropiyonatın aktif metaboliti olan B17MP'nin akciğer biyoyararlanımı ve toplam sistemik maruziyeti her iki çalışma koşulunda da (aktif kömür ile ve aktif kömür olmadan) 200/6 mikrogramlık yitilik ile 100/6 mikrogramlık yitilik arasında doz orantılı idi. Bu çalışmada akciğer biyoyararlanımı ve toplam sistemik maruziyet açısından formoterolün biyoeşdeğerliliği, iki yitilik karşılaştırıldığında C<sub>maks</sub>'ın güven aralığı %90'ın ve EAA<sub>t</sub>'nin biyoeşdeğerlik sınırı %80'nin altında kaldığından tam olarak gösterilemedi. Sistemik etkilerde (glukoz, potasyum ve kardiyovasküler parametreler dahil) hiçbir fark gözlenmediğinden, bu azalmış sistemik maruziyet (C<sub>maks</sub> ve EAA<sub>t</sub>'de % 20-14'tür) Beklometazon dipropiyonat / Formoterol fumarat 200/6 mikrogramın en az Beklometazon dipropiyonat / Formoterol fumarat 100/6 mikrogram kadar güvenli olduğunu göstermiştir. Akciğer birikimi açısından fark C<sub>maks</sub> ve EAA<sub>t</sub> için sırasıyla % 20 ve % 22 olarak bulunmuştur. İki yitiliğin (100/6 mikrogram ve 200/6 mikrogram) bronkodilatasyon açısından eşdeğer etkinliği, spesifik bir farmakodinamik çalışmada gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Beklometazon dipropiyonatın böbrek veya karaciğer yetmezliği izlenen hastalardaki farmakokinetikleri araştırılmamıştır. Bununla birlikte; beklometazon dipropiyonat, daha polar metabolitler olan beklometazon-21-monopropiyonat, beklometazon-17-monopropiyonat ve beklometazonu meydana getirmek üzere bağirsak sıvısı, serum, akciğer ve karaciğerde bulunan esteraz enzimleriyle çok hızlı bir şekilde metabolizasyona uğradığından, karaciğer yetmezliğinin beklometazon dipropiyonatın farmakokinetikini ve güvenlik profilini değiştirmesi beklenmez.

Beklometazon dipropiyonat veya metabolitlerinin idrarda izi bulunmadığından, böbrek yetmezliği izlenen hastalarda sistemik maruz kalımda bir artış öngörülememiştir.

### **Formoterol**

#### **Emilim**

Formoterol inhalasyonundan sonra, hem akciğerden hem de gastrointestinal kanaldan emilir. Ölçülü doz inhalerle (ÖDİ) uygulama sonrası yutulan solunan dozun fraksiyonu % 60 ile % 90 arasında değişebilir. Yutulan kısmın en az % 65'i gastrointestinal kanaldan emilir. Değişmemiş ilacın pik plazma konsantrasyonları oral uygulamadan sonraki 0,5 ila 1 saat içerisinde ortaya çıkar.

#### **Dağılım**

Formoterol'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür. %34'ü albümine bağlanır. Terapötik dozlarla ulaşılan konsantrasyon aralığında, bağlanmada bir doyumluk bulunmamaktadır. Oral uygulama sonrası belirlenen eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir.

#### **Biyotransformasyon**

Formoterol büyük ölçüde metabolize olur ve en önemli metabolizasyon yolu fenolik hidroksil grubunun doğrudan konjugasyonunu gerektirir. Glukoronik asit konjugatı inaktiftir. İkinci önemli yolak, O-demetilasyonu takiben fenolik 2'-hidroksil grubundaki konjugasyonunu gerektirir. Sitokrom P-450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, formoterolün O-demetilasyonunda yer alır. Karaciğerin başlıca metabolizma yeri olduğu anlaşılmaktadır.

Formoterol, terapötik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmez.

#### Eliminasyon

Kuru toz inhalerden tek bir inhalasyon sonrası formoterolün idrarla kümülatif itrahı 12-96 mikrogram doz aralığında doğrusal olarak artmıştır. Ortalamada, dozun %8'i ve %25'i sırasıyla değişmemiş ve toplam formoterol şeklinde atılmıştır.

12 sağlıklı gönüllünün inhale ettiği 120 mikrogramlık tek bir dozu takiben ölçülen plazma konsantrasyonlarına dayanarak, ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 10 saat olarak belirlenmiştir. (R,R)- ve (S,S)- enantiomerler idrarla atılan değişmemiş ilacın, sırasıyla yaklaşık %40 ve %60'ını temsil etmiştir. İki enantiomerin bağıl oranı araştırılan doz aralığı üzerinde sabit kalmıştır ve tekrarlanan dozlamadan sonra bir enantiomerin diğerine göre bağıl birikme belirtisi bulunmamaktadır.

Oral uygulamadan sonra (40 ila 80 mikrogram) dozun %6 ila %10'u sağlıklı gönüllülerde değişmemiş ilaç olarak idrardan geri kazanılmıştır; dozun %8'e kadarı glukuronür şeklinde geri kazanılmıştır. Formoterol'ün oral dozunun toplamda %67'si idrarla (başlıca metabolitleri şeklinde), ve geri kalanı feçesle atılır. Formoterolün renal klirensi 150 ml/dk'dır.

#### Doğrusallık/ Doğrusal Olmayan Durum:

Formoterol'ün absorpsiyonu, 12 ila 96 mikrogram formoterol fumarat'ın solunmasını takiben doğrusaldır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Karaciğer/böbrek yetmezliği: Karaciğer ve böbrek yetmezliği izlenen hastalarda formoterolün farmakokinetiği araştırılmamıştır. Ancak, formoterol esas olarak hepatik metabolizma yoluyla elimine edildiğinden şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda artmış maruziyet beklenebilir.

#### **Klinik deneyim**

Kombinasyon halindeki beklometazon dipropiyonat ve formoterol'e sistemik maruz kalım, tek başına bileşenlerle karşılaştırılmıştır. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol arasında farmakokinetik ve farmakodinamik (sistemik) etkileşimler olduğuna dair hiçbir bulgu yoktur.

Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat inhalasyon tozunun farmakokinetiği, karşılık gelen basınçlı inhalasyon çözelti formülasyonunun farmakokinetiğiyle karşılaştırılmıştır. Steroid bileşenin analizi, beklometazon dipropiyonat'ın başlıca aktif metaboliti olan beklometazon-17- monopropiyonat'a odaklanmıştır.

Beklometazon dipropiyonat'ın sistemik absorpsiyonu ve metabolizması hızlıdır ve her iki tedavide  $C_{maks}$ 'a doz sonrası 5 dk'da ulaşılmıştır ancak beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat inhalasyon tozuyla daha yüksektir (+ %68).  $EAA_t$ , basınçlı inhalasyon çözeltisine kıyasla, beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat'ın inhalasyondan sonra yaklaşık 3 kat daha yüksektir. Toplam kan düzeyinin yaklaşık %82'sini temsil eden başlıca aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat için  $C_{maks}$ 'a kuru toz inhaler ve basınçlı inhalasyon çözeltisi ile ortalama, sırasıyla, 30 dk. ve 15 dk. Sonra ulaşılmıştır. Beklometazon-17-monopropiyonat'ın plazma konsantrasyonu, inhalasyon tozunun solunmasından sonra basınçlı inhalasyon çözeltisiyle solumaya göre daha düşüktür ( $C_{maks}$  - %49 ve  $EAA_t$  - %29). Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat'ın inhalasyonundan sonra formoterol'ün pik (doruk) konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 5 dakika içerisinde ulaşılmıştır. Formoterol'ün pik (doruk) konsantrasyonu inhalasyon tozu için daha yüksektir (+ %47) halbuki genel maruz kalım ( $EAA_t$ ) iki tedavide benzerdir.

Çalışmalardan birinde bağıl akciğer erişimi, ilacın gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun dahil edilmemesi için kömür blokajı ve referans ürün (basınçlı inhalasyon çözeltisi) için onaylı bir spacer kullanılarak araştırılmıştır. Bu düzende, Beklometazon dipropiyonat/formoterol kuru toz inhaler ve basınçlı inhalasyon çözeltisinin hem beklometazon-17-monopropiyonat hem de formoterol'ün EAA<sub>t</sub>'si için eşit olduğu gösterilmiştir (inhalasyon tozu/basınçlı inhalasyon çözeltisinin oranı ve %90 güven aralıkları %80-125 arasındadır); bununla birlikte, beklometazon-17- monopropiyonat'ın C<sub>maks</sub>'ı beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kuru toz inhalerden soluma sonrası daha düşüktür (-%38).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

FASTAIR'de ayrı ayrı bulunan bileşenlerin klinik olmayan verileriyle, geleneksel güvenlik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayanarak insanlara yönelik özel bir risk olmadığı ortaya konmuştur. Kombinasyonun toksisite profili, toksisite ve beklenmeyen bulgularda artış olmamasıyla birlikte tek başına bileşenlerin toksisite profilini yansıtmıştır.

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. Beklometazon dipropiyonat'ın yüksek dozlarda bulunması, dişilerde azalmış doğurganlık, implantasyon sayısında azalma ve embriyofötal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Gebe hayvanlara göre yüksek kortikosteroid dozlarının, yarık damak ve rahim içi büyüme geriliği dahil fetal gelişim anomalilerine 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, beta<sub>2</sub>- semptomimetiklerin bilinen tokolitik etkilerine dayandırılabilen bir etki olan gebelik ve doğum süresinin uzaması görülmüştür. Bu etkiler, sabit kombinasyon (beklometazon dipropiyonat 100 mcg ve formoterol 6 mcg) ile tedavi edilen hastalarda maternal plazma formoterol düzeyleri beklenen düzeylerin altında olduğunda fark edilmiştir.

## 6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (inek sütü kaynaklıdır)

### 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

#### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

#### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, FASTAİR İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül desikant kapaklı HDPE şişe 120 kapsül + 1 adet inhalasyon cihazı.

#### 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.

FASTAİR uygulaması esnasında aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır:

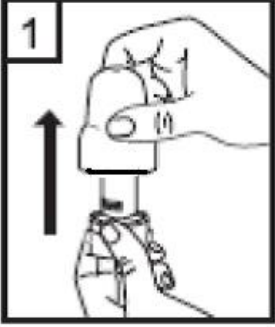
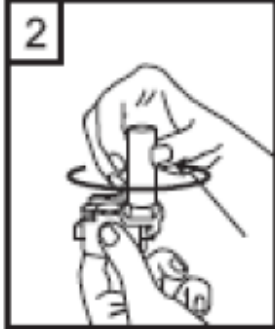
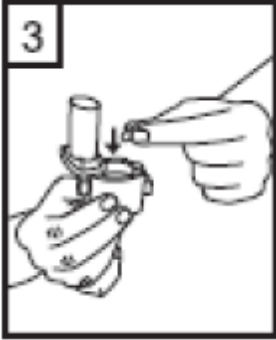
- **Kapsülleri yutmayınız.** Kapsüller yalnızca **kutunun içerisinde yer alan inhalasyon cihazı** ile birlikte kullanılmalıdır. Bu cihaz, özel olarak FASTAİR kapsülleri ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.
- Kapsüllerin içerisindeki toz yalnızca teneffüs edilerek (nefes yoluyla) kullanılacaktır.
- Kapsülleri kullanmadan hemen önce şişesinden çıkarınız. kapsüllerin ıslanmaması için parmaklarınızın kuru olduğundan emin olunuz.
- İlacınızı kullandıktan sonra ağzınızı su ile iyice çalkalayınız ve çalkaladıktan sonra ağzınızdaki suyu tükürünüz. Bunu yapmak, ağzınızda mantar enfeksiyonu (pamukçuk) gelişmesi riskini azaltır.
- Kapsülleri inhalasyon cihazı dışında başka bir cihaz ile kullanmayınız.
- FASTAİR’i her gün aynı saatlerde kullanmanız ilacınızı ne zaman kullanacağınızı hatırlamanıza yardımcı olacaktır.
- FASTAİR’i doktorunuzun talimatına göre, düzenli olarak kullanmanız önemlidir. Astım belirtileriniz olmasa bile FASTAİR’i kullanmaya devam etmelisiniz çünkü bu astım nöbetlerinin oluşmamasına yardımcı olur.
- Eğer ne kadar süre FASTAİR kullanacağınız hakkında sorularınız varsa, doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.

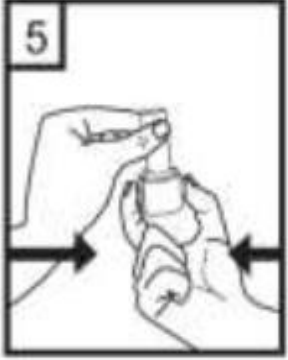
**Hastaların jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir.**

**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.<br><br>İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.                                                                                                                                                                       |
|   | 3-Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Şişesinden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce şişesinden çıkarmanız önemlidir.<br><br><b>ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz!</b> |
|  | 4-Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar geri çevirerek kapalı duruma getiriniz.                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>5-Tozu kapsülden serbestlemek için:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz.</li> <li>• Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) <b>aynı anda ve sadece bir kez</b> sıkıca basarak kapsülü deliniz.</li> </ul> <p><b>Not:</b> Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük jelatin parçacıkları ağzınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat jelatin yenebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.</p>                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>6-Nefesinizi olabildiğince dışarıya veriniz.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                | <p>7-İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağızlığı ağzınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz.</li> <li>• Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız.</li> <li>• Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız.</li> </ul> <p><b>Not:</b> 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 <b>BASMAYINIZ</b>.</p> |
| <p>Cihazın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi 5 ila 10 saniye boyunca ya da rahat edebildiğiniz sürece 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.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>8- Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (Bkz. basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız. doktorunuzun önerisi doğrultusunda aynı işlemleri diğer kapsüller için de tekrarlayınız.</p>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

9- İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da fırça kullanınız.  
Not: İnhalasyon cihazını temizlemek için **SU KULLANMAYINIZ**.  
Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.

İlacınızı kullandıktan sonra ağızınızı su ile iyice çalkalayınız ve çalkaladıktan sonra ağızınızdaki suyu tükürünüz. Bunu yapmak, ağızınızda mantar enfeksiyonu (pamukçuk) gelişmesi riskini azaltır.

### Uygulamaya ilişkin sorular ve cevapları

1.Kapsüllerin küçük parçacıklara ayrılmasını nasıl önlerim?

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

- Kulakıklara (düğmelere) **yalnızca bir kere** basarak.
- Kapsülleri kullanmadan önce orjinal ambalajında (şişe) tutarak.
- Kapsülleri 25°C altındaki oda sıcaklığında saklayarak.
- Kapsülleri nemden koruyarak.

2.Kapsül parçacıkları zararlı mıdır?

Hayır. Kapsül, zararlı olmayan yenilebilir nitelikte jelatinden yapılmıştır. Ağızınıza 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) sıkışırse ne yapmalıyım?

Kulakıkları (düğmeleri) yavaşça kanatçıkların yardımıyla ilk konumuna geri ekin.

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

Arımed İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kağıthane / İstanbul

### 8.RUHSAT NUMARASI

2019/629

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

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**