

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOTEROL-B 6 mcg/100 mcg aerosol inhaler

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ölçülü dozda,

Etkin madde:

Beklometazon dipropiyonat 100 mcg

Formoterol fumarat dihidrat 6 mcg

Yardımcı madde(ler):

Susuz etanol.....6.960 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhalasyon çözeltisi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

FOTEROL-B inhalasyon yoluyla kullanım içindir.

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

FOTEROL-B içerisindeki beklometazon dipropiyonat ekstra ince partikül boyutu dağılımı ile tanımlanmaktadır ve bu ekstra ince partikül boyutu dağılımına sahip olmayan beklometazon dipropiyonata göre daha güçlü etki göstermektedir (FOTEROL-B içerisindeki 100 mikrogram ekstra ince beklometazon dipropiyonat, 250 mikrogram ekstra ince olmayan beklometazon dipropiyonata eşdeğerdir). Bu nedenle, FOTEROL-B için günlük uygulanan beklometazon dipropiyonat miktarı, ekstra ince olmayan beklometazon dipropiyonatin günlük toplam miktarından düşük olmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Astım tedavisinde FOTEROL-B;

18 yaştan itibaren yetişkinler ve yaşlılarda;

Astım belirtilerini düzeltmek ve kontrol altına almak amacı ile;

Astım semptomlarının şiddetine göre günde iki kez bir pufur. Maksimum günlük doz 4 pufur.

Astımınızın kontrol altında bulunmasını sağlayan FOTEROL-B dozunuzu doktorunuz reçetelediği şekilde düzenli olarak kullanınız.

Astım belirtilerinizin kontrolü için daha fazla FOTEROL-B dozuna ihtiyaç duyuyorsanız doktorunuzla konuşunuz, bu durumda tedavinizin değiştirilmesi gerekebilir.

İnhaler tedavilerde oluşabilen “paradoksal bronkospazm”‘a karşı kısa etkili rahatlatıcınızı daima yanınızda bulundurunuz.

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tedavisinde FOTEROL-B;

18 yaştan itibaren yetişkin ve yaşlılarda FOTEROL-B, günde iki kez 2’şer puf, toplam 4 puf uygulanır.

FOTEROL-B’in maksimum günlük dozu 8 puf’tur.

Uygulama şekli:

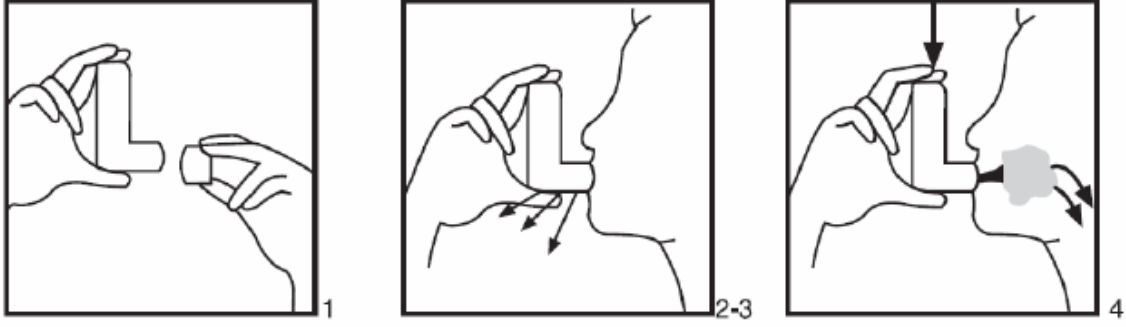
İlacın uygun kullanılması için, hastaya zaman zaman bir doktor veya başka sağlık personeli tarafından inhallerin nasıl kullanılacağı gösterilmelidir.

İnhaler ilk kez kullanılacağı zaman ve 14 günden daha fazla bir süre kullanılmadığında hatasız işlev için havaya bir kez sıkım yapılmalıdır. İnhalasyon esnasında hasta mümkün ise oturmalı ya da ayakta dik durmalıdır. FOTEROL-B uygulaması esnasında şu talimatlara uyulmalıdır:

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

Bir puf aerosol daha gerekiyorsa, inhaler yarım dakika kadar dikey halde tutulmalı ve sonra 2 – 5 arasındaki işlemler tekrarlanmalıdır.

Önemli: 2 – 4 arası işlemler çok çabuk yapılmamalıdır.



Kullanım sonrasında koruyucu kapak kapatılmalıdır.

Eğer inhaler'in üst kısmından veya ağızlığın yanlarından "buğu" geldiğini görürseniz, işlemlere yeniden 2. adımdan başlanmalıdır.

El ile kavrama gücü zayıf olan hastaların inhaleri iki elle tutmaları daha kolay olabilir. Bu durumda, inhalerin üst kısmı her iki işaret parmağı, alt kısmı ise her iki baş parmak ile tutulmalıdır. Hastalar inhalasyondan sonra ağızlarını su ile çalkalamalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat kombinasyonunun kullanımına ilişkin klinik veriler standart aktüatörlü tıbbi ürün inhalasyonu için geçerlidir. FOTEROL-B'nin standart aktüatörden farklı bir cihaz ile kullanılması durumunda dozun ayarlanması gerektiğini unutmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KOAH hastalarında pnömoni:

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

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

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

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

İnhale kortikosteroid gibi bir astım ilacı kullanmaksızın uzun etkili beta agonisti (LABA) kullanımı kontrendikedir. Tek etkin maddeli LABA'lar yalnızca bir astım kontrol ilacı ile birlikte kullanılmalıdır, bunlar tek başına kullanılmamalıdır.

LABA'lar yalnızca astım kontrol ilaçları ile astımı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda uzun süreli olarak kullanılmalıdır.

LABA'lar astım semptomlarını kontrol altına almak için gerekli en kısa süre için kullanılmalı ve mümkünse astım kontrolü sağlandığında ilaç kesilmelidir. Hastaların daha sonra astım kontrol ilacı kullanmaya devam etmesi gerekir.

İnhale kortikosteroidin yanı sıra LABA kullanması gereken pediatrik ve adolesan hastalar, her iki ilaca uyumu sağlamak için hem inhale kortikostereoid hem de LABA içeren bir kombinasyon ürünü kullanılmalıdır.

FOTEROL-B üçüncü derece atriyoventriküler blok ve taşikardi (hızlanmış ve/veya düzensiz kalp atımı), idiyopatik subvalvüler aort stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, ağır kalp hastalığı, özellikle miyokard infarktüsü, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tıkaçıcı damar hastalıkları, özellikle arteriyoskleroz, arteriyel hipertansiyon ve anevrizmayı içeren kardiyak aritmi, hipertiroidizm, özellikle tirotoksikoz, hastalarında dikkatle kullanılmalıdır. Bilinen veya şüpheli konjenital veya ilaca bağlı QTc aralığı (QTc > 0.44 saniye) uzamış hastaların tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır. FOTEROL-B taşikardik aritmisi bulunan hastalarda (hızlanmış ve/veya düzensiz kalp atımı) yalnızca özel önlemler alınarak (örn. hasta monitorizasyonu) kullanılabilir. Formoterol'ün kendisi de QTc aralığını uzatabilir.

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

Beta₂-agonist tedavisi potansiyel olarak ciddi hipokalemiye neden olabilir. Bu etki, hipoksiyi potansiyalize edebileceği için ağır astım tedavisinde özel dikkat gösterilmesi ve eş zamanlı tedavi önerilmektedir (bakınız bölüm 4.5). Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin monitorize edilmesi önerilmektedir. Rahatlatıcı bronkodilatörlerin kullanabildiği kararsız astımda da özel dikkat gerekmektedir.

Yüksek dozda formoterol inhalasyonu kan şekeri düzeyinde artışa neden olabilir. Bu nedenle diyabetiklerde bu parametre yakından izlenmelidir.

Halojenli anestezipler ile anestezi planlandığında, kardiyak aritmi riski nedeniyle anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde FOTEROL-B kullanılmamış olması sağlanmalıdır.

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

FOTEROL-B'in ani olarak kesilmemesi önerilmektedir.

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

Alevlenme durumunda veya belirgin şekilde kötüleşmiş akut astım atakları var olan hastalarda FOTEROL-B ile tedaviye başlanmamalıdır. Eğer astım semptomları düzelmez veya FOTEROL-B ile tedaviye başladıktan sonra kötüleşir ise hastalar tedavilerine devam etmeli ancak tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi doz uygulaması sonrasında hışıltıda hemen bir artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durumda FOTEROL-B kullanımını derhal kesilmelidir, hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Akut astım ataklarının tedavisi için hastaların hızlı etkili bronkodilatörlerini sürekli yanlarında bulundurmaları önerilir.

Asemptomatik tedavilerde reçete edildiği üzere hastanın FOTEROL-B'yi her gün alması önerilir. Ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör kullanım gerekliliği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

İnhale kortikosteroidler ile yüksek dozlarda uzun süreli tedavi, adrenal baskılanma ve akut adrenal krize neden olabilir. Önerilenden yüksek doz beklometazon dipropiyonat inhale eden 18 yaşından küçük çocuklar risk altında olabilirler. Akut adrenal krizi tetikleyebilecek potansiyel durumlar travma, ameliyat, ciddi infeksiyon ve dozun hızla azaltılmasıdır. Oluşan semptomlar çok belirgin olmamakla beraber iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç düzeyinde azalma, hipoglisemi ve/veya konvülsiyonları içerebilir. Stres ve elektif cerrahi sırasında ilave sistemik kortikosteroid verilmesi düşünülmelidir.

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

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

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

Bu tıbbi ürün az miktarda – her bir püskürtmede 100 mg dan daha az- susuz etanol (alkol) içerir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

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

Farmakodinamik etkileşimler

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

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

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde FOTEROL-B kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki astım ve KOAH hastalarında FOTEROL-B ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda FOTEROL-B kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermektedir (bakınız bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etki görülme oranları şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ 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: Farenjit, pnömoni (KOAH'lı hastalarda)
Yaygın olmayan: Grip, oral mantar enfeksiyonu, farengeal ve özofagal kandidiaz, vajinal kandidiaz, gastroenterit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Granülositopeni
Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin bozukluklar

Çok seyrek: Adrenal baskılanma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Tremor, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Glokom, katarakt

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Otosalpenjit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar; EKG'de QTc aralığı uzaması; EKG değişiklikleri, taşikardi, taşiaritmi
Seyrek: Ventriküler ekstrasistoller, anjina pektoris

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hiperemi; sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Disfoni

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

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Çok seyrek: Dispne, astımın şiddetlenmesi

Gastrointestinal hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, hiperhidroz

Seyrek: Ürtiker, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampı, miyalji

Çok seyrek: Çocuk ve adolesanlarda büyüme geriliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Periferik ödem

Araştırmalar

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

Seyrek: Kan basıncında artma, kan basıncında azalma

Çok seyrek: Kemik yoğunluğunda azalma

Diğer inhalasyon tedavilerinde de görüldüğü gibi paradoksal bronkospazm oluşabilir.

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde FOTEROL-B kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki astım ve KOAH hastalarında FOTEROL-B kullanılmamalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

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

Kronik alımlı fazla beklometazon dipropiyonat dozları inhalasyonu: Bölüm 4.4: adrenal baskılanma riskine bakınız. Adrenal rezervinin monitorizasyonu gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

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

Beklometazon dipropiyonat

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

Formoterol

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler**Genel özellikler**

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

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

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

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim gözlemlenmemiştir.

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

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

Beklometazon dipropiyonat

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

Emilim

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

Dağılım

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

Biyotransformasyon

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

Eliminasyon

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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

Formoterol

Emilim

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

Dağılım

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

Biyotransformasyon

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

Eliminasyon

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

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/böbrek yetersizliği: Formoterol'ün farmakokinetiği karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

İrk, cinsiyet: Eliminasyon ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin ve cinsiyetinin farmakokinetik parametreler üzerine bir etkisi olmayacağı beklenir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Karsinojenite:

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

Mutajenite:

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

Üreme üzerine toksisitesi:

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz Etanol
HFA 134a

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

20 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Eczane ve Depolar için Talimatlar

2-8°C’de buzdolabında saklanmalıdır. (en fazla 15 ay)

Hastalar için Talimatlar

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. (en fazla 5 ay)

Donmaktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ölçüm valfli alüminyum vialler (tüp) ve her kanister (tüp ve valf) inhaler kullanımının amacına uygun bir şekilde gerekli püskürtmeyi yapması için bir toz kapağı donanımlı plastik püskürtücü (aktivatör)

Her bir kap 120 dozluk uygulama sağlar.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir. Kullanım talimatları “4.2.Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde detaylı olarak açıklanmıştır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

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

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/185

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ