

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORBEFİX 6/100 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Formoterol fumarat dihidrat	6,00 mcg
Beklometazon dipropiyonat	100,00 mcg

Yardımcı madde:

Dehidrat alkol	1,728 mg
----------------	----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol.

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş çözelti.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FORBEFİX, 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

Pozoloji:

FORBEFİX'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 inhalerde mevcut olan kombinasyon dozlarından daha farklı bir doz kombinasyonu gerekirse, farklı inhalerlerdeki uygun beta₂-agonist ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:**Astım**

12 yaş üzeri ve erişkin hastalar: FORBEFİX, erişkinlerde ve 12 yaş üzeri ergenlerde günde iki kere bir veya günde iki kere iki inhalasyon halinde uygulanır.

Hastalar doktor tarafından düzenli olarak yeniden değerlendirilmeli ve FORBEFİX dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalıdır. Etkin semptom kontrolünün sağlanabildiği durumlarda doz, en düşük düzeyde idame ettirilmelidir. Önerilen en düşük dozda semptomların kontrolü sağlandıktan sonra, bir sonraki adım, inhale kortikosteroidin tek başına denenmesidir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

18 yaş üzeri ve erişkin hastalar: FORBEFİX, 18 yaş üzeri ve erişkin hastalarda günde iki kere iki inhalasyon halinde uygulanır.

Uygulama şekli:

FORBEFİX, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon için aerosolün doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

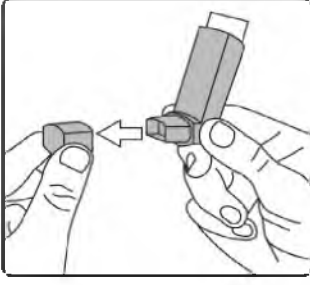
İnhalasyon sırasında hastalar tercihen oturmalı veya ayakta durmalıdır. İnhalasyon için aerosol dik konumda kullanım için tasarlanmıştır.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her uygulamadan sonra ağız su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. Ayrıca ağız su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon için aerosolün doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon için aerosolün kullanım talimatı

İnhalasyon için aerosolün test edilmesi:



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

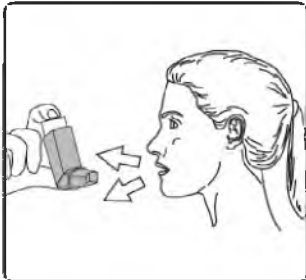
İnhalasyon için aerosol bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon için aerosol ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon için aerosolü kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

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



3. İnhalasyon için aerosolü baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon için aerosolün tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Ağzılığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



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



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



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.

8. Daha sonra, ağzınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağzınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklılığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.

9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

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

İnhalasyon için aerosolün temizlenmesi

İnhalasyon için aerosolü haftada en az bir kez temizleyiniz.

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

El ile kavrama gücü zayıf olan hastaların inhaleleri iki elle tutmaları daha kolay olabilir. Bu durumda, inhalelerin 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).

FORBEFİX'in kullanımına ilişkin klinik veriler standart aktüatörlü tıbbi ürün inhalasyonu için geçerlidir. FORBEFİX'in standart aktüatörden farklı bir cihaz ile kullanılması durumunda dozun uyarlanması gerektiğini unutmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

FORBEFİX kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki hastalarda FORBEFİX kullanılmamalıdır.

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 FORBEFİX kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FORBEFİX özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok ve taşikardi (hızlı ve/veya düzensiz kalp atımı) gibi kardiyak aritmi, 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 anevrizma, hipertiroidizm, özellikle tirotoksikoz, refrakter diabetes mellitus ve feokromositoma ve tedavi edilmemiş hipokalemi olan hastalarında dikkatli ve zorunlu olduğu koşulda kullanılmalıdır.

QTc aralığı konjenital nedenle veya ilaç ile indüklenerek uzamış ($QTc > 0.44$ saniye) hastaların tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır.

Formoterolün kendisi de QTc aralığını uzatabilir. FORBEFİX taşikardik aritmisi bulunan hastalarda (hızlanmış ve/veya düzensiz kalp atımı) yalnızca özel önlemler alınarak (örn. hasta monitorizasyonu) kullanılabilir.

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). Ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemiyi indükleyebilen ilaçlar ile eş zamanlı tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebilir. Sadece birtakım kurtarıcı bronkodilatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astımda da ayrıca dikkatli olunması gerekmektedir. Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin monitorize edilmesi önerilmektedir.

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

planlandığında, kardiyak aritmi riski nedeniyle, anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde FORBEFİX kullanılmamış olması sağlanmalıdır.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlar gibi FORBEFİX de, aktif veya latent tüberkülozu olan ve solunum yollarında fungal ve viral enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

FORBEFİX'in ani olarak kesilmemesi önerilmektedir.

Hasta tedaviyi etkisiz buluyorsa tıbbi dikkat gösterilmelidir. Kurtarıcı etkili bronkodilatörlerin kullanılmasındaki 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. Böyle bir durumda kortikosteroid tedavisinin artırılma ihtiyacı (oral veya inhale tedavi) veya enfeksiyondan şüphelenilmesi durumunda antibiyotik tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Asemptomatik tedavilerde reçete edildiği üzere hastanın FORBEFİX'i her gün alması önerilir.

FORBEFİX tedavisi şiddetlenen ataklar esnasında veya anlamlı oranda bozulan veya akut olarak kötüleşen astım durumlarında başlatılmamalıdır. FORBEFİX ile tedavi sırasında astıma bağlı olarak ciddi advers olaylar ve alevlenmeler meydana gelebilir. FORBEFİX tedavisine başladıktan sonra astım semptomları devam ederse veya kötüleşirse, hastalar tedavilerine devam etmeleri ancak tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulaması sonrasında hırıltıda hemen bir artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Böyle bir durum hızlı etkili bir inhale bronkodilatör ile hemen tedavi edilmelidir. FORBEFİX kullanımı derhal kesilmelidir, hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedavi uygulanmalıdır.

İnhale kortikosteroidler, özellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda reçete edildiklerinde sistemik etkiler oluşturabilirler. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere nazaran inhale kortikosteroidler ile çok daha düşüktür. Olası sistemik etkiler şunlardır: Cushing sendromu,

Cushingoid özellikler, adrenal baskılanma, çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyonu (özellikle çocuklarda) içeren psikolojik ya da 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. Önerilen dozdan yüksek doz beklometazon dipropionat kullanan 16 yaşın altındaki çocuklar özellikle risk altındadır. 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 FORBEFİX 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.

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

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

FORBEFİX astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idame edilmesi sağlanmalıdır.

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

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

Farmakodinamik etkileşimler

Astımlı hastalarda beta-blokör tedavisinden kaçınılmalıdır. Beta-blokörler zorunlu nedenler ile uygulanacak olursa, formoterolün etkisi azalır ya da ortadan kalkar.

Diğer yandan beta-adrenerjik ilaçların eş zamanlı kullanımının additif etkileri olabilir.

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

Ayrıca, L-Dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta₂-sempatomimetiklere 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 diüretiklerle eş zamanlı tedavi hipokalemik etkiyi arttırabilir.

Dijital glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye gidişi kolaylaştırabilir.

Disulfiram veya metronidazol kullanan duyarlı hastalarda, içeriğindeki düşük düzeyde alkol etkileşime neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde FORBEFİX kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki astım hastalarında FORBEFİX kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara yüksek dozda uygulanmasının yarı damak ve rahim içi büyüme geriliği gibi fetal gelişme anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. Beta₂-sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri de doğumu etkileyebilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu klinik olarak anlamlı dozlarda uygulandığında hayvan çalışmalarında embriyotoksik veya teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Ne var ki, FORBEFİX'in iki aktif içeriğinin bilinen etkilerine bağlı olarak bu ilaç gebelikte yalnızca zorunlu endikasyon koşullarında kullanılmalıdır.

Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara uygulanması fetal gelişim anormalliğine yol açabilir (bakınız bölüm 5.3).

Beta₂-sempatomimetik ajanların bilinen tokolitik etkileri nedeniyle, doğumdan kısa bir süre önce FORBEFİX kullanmadan önce kapsamlı bir yarar-risk değerlendirmesi yapılması gereklidir.

Temel olarak, FORBEFİX gebelik sırasında ancak beklenen yararlar potansiyel risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır. Yeterli astım kontrolünü sağlayan en düşük etkin doz kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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.

Formoterolün anne sütüne geçip geçmediğinin bilinmemesine karşın, hayvanların sütünde saptanmıştır.

Bu nedenle, emziren kadınlarda FORBEFİX 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 NOAEL 2 mg/kg/gün'dür. Daha yüksek dozlarda (20 mg/kg/gün), beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu doğumda güçlüğe neden olmuş ve maternal (implantasyon oranında azalma, plasenta ağırlığında azalma) ve fetal toksisite (kemikleşme bozuklukları, kiloda azalma) bulgularına neden olmuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

FORBEFİX, 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 olarak uygulanan beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat ile ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda verilmiştir ve sistematik olarak organ sınıfına göre ve sıklığa göre gösterilmiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etki görülme oranları şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın	: $\geq 1/10$
Yaygın	: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	: $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$
Seyrek	: $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$
Çok seyrek	: $< 1/10.000$
Bilinmiyor	: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

Plasebo insidansları dikkate alınmamıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Farenjit

Yaygın olmayan: Grip, oral mantar enfeksiyonu, farengal ve özofagal kandidiyazis, vulvovajinal kandidiyazis, gastroenterit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Granülositopeni

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit

Çok seyrek: Eritem, dudaklarda, yüzde, gözde ve yutakta ödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Endokrin bozuklukları

Çok seyrek: Adrenal supresyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Huzursuzluk

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, agresyon, davranışsal değişiklikler (özellikle çocuklarda), halüsinasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor, baş dönmesi

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Glokom, katarakt

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Otosalpenjit

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, elektrokardiyogramda QTc aralığında uzama, elektrokardiyogramda değişim, taşikardi, taşiaritmi

Seyrek: Ventriküler ekstrasistoller, anjina pektoris, kalp ritim bozukluğu

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hiperemi, cilt kızarması (flushing)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Ses kısıklığı

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

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Çok seyrek: Dispne, astım alevlenmesi

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: İshal, ağız kuruluğu, dispepsi, disfaji, dudaklarda yanma hissi, mide bulantısı, disguzi

Deri ve deri-altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Prurit, raş, hiperhidroz

Seyrek: Ürtiker, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas spazmları, miyalji

Çok seyrek: Çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok seyrek: Periferal ödem, eritem (dudaklarda, yüzde, gözde ve yutakta ödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonu)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: C-reaktif proteininde, platelet sayısında, serbest yağ asitlerinde, kan insülin seviyesinde, kan keton cisimlerinde artış

Seyrek: Kan basıncında yükselme, kan basıncında düşme

Çok seyrek: Kemik mineral 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 kandidiyazis, 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 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

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 FORBEFİX kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki astım hastalarında FORBEFİX kullanılmamalıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Peş peşe 12 kümülatif aktüasyona kadar inhale beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyon 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 beta₂-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 hastalıkları için adrenerjikler ve diğer ilaçlar
ATC Kodu: R03 AK07

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

FORBEX 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 dipropiyonatın akciğerlerde glukokortikoidlere 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.

Astım

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda beklometazon dipropiyonata formoterol eklenmesi astım belirtilerini ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmiş ve alevlenmeleri azaltmıştır.

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

HFA bÖDİ (Basınçlı ölçülü doz inhaler) halinde günde 200 mikrogram BDP/ 12 mikrogram formoterol veya 400 mikrogram BDP/ 24 mikrogram formoterol halinde verilen beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu genel olarak iyi tolere edilmiştir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

Orta-ağır KOA hastalığı olan hastalarda gerçekleştirilen 48 haftalık çalışmada, akciğer fonksiyonu ve alevlenme sıklığı (oral kortikosteroid ve/veya antibiyotik alınımını gerektiren semptomlarda devamlı kötüleşme, acil servise başvuru ya da hospitalizasyon olarak

tanımlanmaktadır) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya girişte hastaların ortalama FEV₁ değerleri normal beklenen değerlerin %42-43'üdür.

Günde iki kez uygulanan 100/6 mikrogram beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun sabah doz öncesi FEV₁'i iyileştirmede budesonid/formoterol sabit kombinasyonu (günde iki kez 400/12 mikrogram) ile karşılaştırılabilir ve tek başına formoterolden (günde iki kez 12 mikrogram) üstün olduğu gösterilmiştir.

Yıl başına ortalama alevlenme sayısı (yukarıda tanımlanmıştır) beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu için budesonid/formoterol tedavisi ile benzer bulunmuştur. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu, alevlenme oranları açısından tek başına formoterolden üstün bulunmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sabit kombinasyon ilacı beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun sistemik etkileri, içeriğindeki aktif maddeler olan beklometazon dipropiyonat (BDP) ve formoterolün sistemik etkileri ile klinik çalışmada karşılaştırılmıştır.

BDP için, ana aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat (B-17-MP) AUC'si ve maksimum plazma konsantrasyonu sabit kombinasyon uygulandıktan sonra daha düşük olmuştur, fakat emilim hızı tek başına uygulanan beklometazona 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.

BDP ve formoterol arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim gözlemlenmemiştir.

Beklometazon dipropiyonat (BDP)

BDP esteraz enzimleriyle hidrolize edilerek aktif metaboliti beklometazon-17-monopropiyonata (B-17-MP) dönüşen zayıf glukokortikoid reseptör bağlanma afinitesi bulunan bir ön ilaçtır.

Emilim:

İnhale edilen BDP akciğerlerden hızla emilir; emilimden önce BDP 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 BDP'nin 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 BDP ve B-17-MP için sırası ile nominal dozun %2 ve %62'si kadar olmuştur.

Dağılım:

İntravenöz dozdan sonra, BDP ve B-17-MP dağılımı yüksek plazma klerensi ile karakterizedir (sırasıyla 150 ve 120 L/saat) ve sabit durumda BDP için dağılım hacmi az (20L) B-17-MP için doku dağılımı daha fazladır (424 L).

Plazma proteinine bağlanma orta derecede yüksektir.

Biyotransformasyon:

BDP 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:

Dışkı yoluyla atılım başlıca polar metabolitler olarak BDP atılımının temel yoludur. BDP ve metabolitlerinin böbrek yolu ile atılımı ihmal edilebilir düzeydedir. Terminal yarılanma ömrü BDP ve B-17-MP için sırasıyla 0.5 saat ve 2.7 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

BDP 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 BDP farmakokinetik ve güvenlik profilini değiştirmesi beklenmemektedir.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda BDP farmakokinetiği araştırılmamıştır. BDP 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. Yutulan inhale doz fraksiyonu, kullanılan inhaler türüne ve inhalasyon tekniğine bağlıdır: MDI (ölçülü doz inhaleri) ile %60-90 gibi yüksek bir oran olabilir, bu nedenle oral uygulama ile ilişkili veriler inhalasyon yolu için de geçerlidir.

Oral formoterol dozunun en az %65'i gastrointestinal sistemden emilir, ancak daha sonra %70'i sistemik dolaşım öncesi metabolize olur. Değişmemiş ilaç zirve plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 0.5 saat-1 saat sonra ulaşır.

Dağılım:

Formoterolün 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-demetilasyon ve bunu izleyen konjugasyondur. Sitokrom P-450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, formoterol O-demetilasyonuna katılırlar. Karaciğer, primer metabolizma bölgesi olarak görülmektedir. Formoterol terapötik geçerli konsantrasyonlarda CYP-450 enzimlerini inhibe etmez.

Eliminasyon:

Bir DPI'dan (kuru toz inhaleri) tek inhalasyon sonrasında formoterolün idrardan kümülatif atılımı 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 nispeten 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. Formoterolün renal klerensi 150 ml/dakika'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/Böbrek yetersizliği:

Formoterolün 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 bağıışıklığı baskılayıcı etkileri ve formoterolün bilinen kardiyovasküler etkileri ile ilişkilidir. Toksisitede artış veya beklenmedik bulgular gözlemlenmemiştir.

Karsinojenite:

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, tekil bileşenler ile ilgili bildirilen veriler insanlarda karsinojenite için herhangi bir potansiyel risk göstermez.

Mutajenite:

Kombinasyon ile hiçbir mutajenisite potansiyeli kanıtı yoktur.

Üreme üzerine toksisitesi:

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 NOAEL 2 mg/kg/gün'dür. Daha yüksek dozlarda (20 mg/kg/gün), beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu doğumda güçlüğüne neden olmuş ve maternal (implantasyon oranında azalma, plasenta ağırlığında azalma) ve fetal toksisite (kemikleşme bozuklukları, kiloda azalma) bulgularına neden olmuştur.

Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara yüksek dozda uygulanmasının yarık damak ve rahim içi büyüme geriliği gibi fetal gelişme anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. Beta₂-sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri doğumu etkileyebilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA-134a

Oleik asit

Dehidrat alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlacı, ilk açılmasından önce 2-8°C arasında buzdolabında, açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün ışığından ve donmaktan koruyunuz.

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

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

FORBEX inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol 120 dozluk aerosol tüplerde karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neotec İnhaler İlaç San. Ve Tic. A.ř.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

255/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

KÜB’N YENİLENME TARİHİ