

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INNOVAIR® 100/6 mcg Aerosol İnhalasyon Çözeltisi

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir ölçülü dozda

Beklometazon dipropiyonat (BDP).....100 mcg (84,6 mcg aktarılan doz)

Formoterol fumarat dihidrat..... 6 mcg (5,0 mcg aktarılan doz)

Yardımcı maddeler :

Susuz etanol.....6.960 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3-FARMASÖTİK FORM

HFA Modulite® Teknolojili Aerosol İnhalasyon Çözeltisi'dir.

Çözelti renksiz veya hafif sarımsı görünümlüdür.

4-KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım

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

INNOVAIR akut astım ataklarının tedavisinde uygun değildir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Düzenli bronkodilatör tedaviye rağmen belirgin semptomları olan orta-ağır şiddetli KOAH hastalarının bronko-obstrüksiyonlarının tedavisinde .

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Astım

12 yaş üzeri ve erişkin hastalar: INNOVAIR, 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 INNOVAIR 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 kortikosteroid'in tek başına denenmesidir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

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

Uygulama şekli:

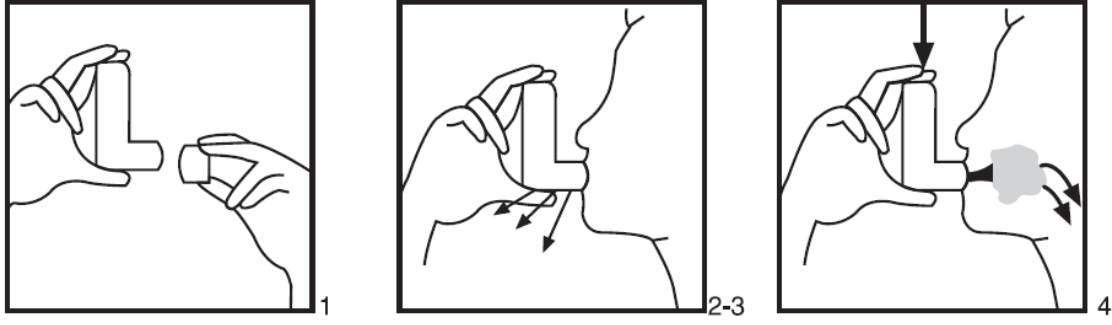
İlacın uygun kullanılması için, hastaya zaman zaman bir doktor veya başka sağlık personeli tarafından inhalelerin nasıl kullanılacağı gösterilmelidir.

İnhaleler ilk kez kullanılacağı zaman ve 14 günden daha fazla bir süre kullanılmadığında hatasız işlev için havaya bir kez sıkım yapılmalıdır. İnhalasyon esnasında hasta mümkün ise oturmalı ya da ayakta dik durmalıdır. INNOVAIR 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 inhaleler'in üst kısmına basınız.
5. Nefesinizi mümkün olduğunca ve çaba harcamadan tutunuz ve nihayet inhaleler'i ağızınızdan çıkarıp nefes veriniz.
6. Kullandıktan sonra, koruyucu kapağı kapatınız.

Bir puf aerosol daha gerekiyorsa, inhaleler 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).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği: INNOVAIR kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: 12 yaş altındaki hastalarda INNOVAIR kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

INNOVAIR üçüncü derece atriyoventriküler blok, 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 hastalarında dikkatli ve zorunlu olduğu koşulda kullanılmalıdır.

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

Formoterol'ün kendisi de QTc aralığını uzatabilir. INNOVAIR taşikardik aritmi 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). 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, anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde INNOVAIR kullanılmaması sağlanmalıdır.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlar gibi INNOVAIR'da aktif veya latent tüberkülozu olan ve solunum yollarında fungal ve viral enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

INNOVAIR'in ani olarak kesilmemesi önerilmektedir. Hasta tedaviyi etkisiz buluyorsa tıbbi dikkat gösterilmelidir.

Kurtarıcı etkili bronkodilatörlerin kullanılmasında ki 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. Akut astım ataklarının tedavisi için hastalara hızlı etkili bronkodilatörlerini sürekli yanlarında bulundurmaları önerilir.

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

INNOVAIR tedavisi şiddetlenen ataklar esnasında başlatılmamalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi doz uygulaması sonrasında hırıltıda hemen bir artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durumda INNOVAIR 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: adrenal baskılanma, çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom. 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. Akut adrenal krizi tetikleyebilecek potansiyel durumlar travma, ameliyat, ciddi enfeksiyon ve dozun hızla azaltılmasıdır. Oluşan semptomlar çok belirgin olmamakla beraber iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç düzeyinde azalma, hipoglisemi ve/veya konvülsiyonları içerebilir. Stres ve elektif cerrahi sırasında ilave sistemik kortikosteroid verilmesi düşünülmelidir.

Özellikle daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeni ile adrenal fonksiyonun bozulmuş olduğu düşünülüyorsa, bu grup hastalar INNOVAIR 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.

INNOVAIR 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 pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri

Farmakokinetik etkileşimler

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

Farmakodinamik etkileşimler

Astımlı hastalarda beta-bloker 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

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, beta-2- 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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki astım hastalarında INNOVAIR kullanılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

INNOVAIR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermektedir (bkz. kısım 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. Beta-2-sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri de doğumu etkileyebilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda INNOVAIR kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. INNOVAIR klinik olarak anlamlı dozlarda uygulandığında hayvan çalışmalarında embriyotoksik veya teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Ne var ki, INNOVAIR'ın 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 5.3).

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

Temel olarak, INNOVAIR 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 dipropiyonat'ın 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 INNOVAIR 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/gündür. Daha yüksek dozlarda (20 mg/kg/gün), INNOVAIR doğumda güçlüğü 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

INNOVAIR'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

INNOVAIR, 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 (INNOVAIR) 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: $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$

Seyrek: $\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$

Çok seyrek: $< 1/10,000$

Plasebo insidansları dikkate alınmamıştır.

Gastrointestinal bozukluklar

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Farenjit

Yaygın olmayan: Grip, oral mantar enfeksiyonu, farengeal ve özofagal kandidiasis, vajinal kandidiasis, gastroenterit, sinüzit

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın : Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Solunum, toraks ve mediasten bozukluklar

Yaygın: Ses kısıklığı.

Yaygın olmayan: Disfoni (ses kaybı), rinit, öksürük, prodüktif öksürük, boğazda tahriş, astım krizi

Dolaşım bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperemi; sıcak basması.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Granülositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit

Kulak ve labirent bozuklukları

Yaygın olmayan: Otosalpenjit

Kalp bozuklukları

Yaygın olmayan: Çarpıntılar;EKG’de QTc aralığı uzaması; EKG değişiklikleri

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas krampı

Tetkikler

Yaygın olmayan: C-reaktif proteinde artış

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 kandidiasis, boğazda tahriş.

Diğer inhalasyon tedavilerinde de görüldüğü gibi paradoksal bronkospazm oluşabilir.

Formoterol tedavisi ile ilişkili diğer advers olaylar aşağıda verilmiştir:

Trombositopeni, anjiyonörotik ödem, hiperglisemi, serbest yağ asitlerinde artış, kan insülin düzeyinde artış, kanda keton cisimlerinde artış, anormal davranış, uyku bozuklukları, halusinasyonlar, huzursuzluk, baş dönmesi, disgözi(tat alma duyusunda değişiklik), taşikardi,

taşiaritmi, ventriküler ekstrasistoller, angina pectoris, atriyal fibrilasyon, kan basıncı düşüşü, kan basıncı azalması, astım alevlenmesi, dispne, bulantı, kaşıntı, döküntü, aşırı terleme, ürtiker, kas ağrısı, periferik ödem.

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 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 INNOVAIR kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki astım hastalarında INNOVAIR kullanılmamalıdır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Peş peşe 12 kümülatif aktüasyona kadar inhale INNOVAIR 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 hastalıkları için adrenerjikler ve diğer ilaçlar
ATC-Kodu: R03 AK07.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

INNOVAIR 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.

Astım

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

INNOVAIR'in akciğer fonksiyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği 24 haftalık bir çalışmada, INNOVAIR en az farklı inhaleler verilen beklometazon dipropiyonat ve formoterol ile eşdeğer etki göstermiş ve tedavi etkinliği tek başına beklometazon dipropiyonat'tan daha fazla olmuştur.

HFA bÖDİ (Basıncılı ölçülü doz inhaleler) halinde günde 200 mikrogram BDP/ 12 mikrogram Formoterol veya 400 mikrogram BDP/ 24 mikrogram formoterol halinde verilen INNOVAIR genel olarak iyi tolere edilmiştir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Orta-Ağır KOAH 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 değerin %42-43'üdür.

Günde iki kez uygulanan INNOVAIR 100/6 mikrogram'ın 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) INNOVAIR ve budesonid/formoterol tedavisi ile benzer bulunmuştur. INNOVAIR alevlenme oranları açısından tek başına formoterol'den üstün bulunmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sabit kombinasyon ilacı INNOVAIR'in sistemik etkileri, içeriğindeki aktif maddeler olan beklometazon dipropiyonat (BDP) ve formoterol'ün 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 beklometazon'a göre daha hızlıdır.

Formoterol için maksimum plazma konsantrasyonu sabit veya serbest kombinasyon uygulamalarından sonra benzer bulunmuştur ve INNOVAIR 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 (424L).

Plazma proteinine bağlanma orta derecede yüksektir.

Biyotransformasyon

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

Eliminasyon

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 ile %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

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 O-dimetilasyonuna katılırlar. Karaciğer, primer metabolizma bölgesi olarak görülmektedir. Formoterol terapötik geçerli konsantrasyonlarda CYP-450 enzimlerini inhibe etmez.

Eliminasyon

Bir DPI'dan tek inhalasyon sonrasında formoterol'ün 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 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. Toksisite'de artış veya beklenmedik bulgular gözlemlenmemiştir.

Karsinojenite, mutajenite:

Karsinojenite: INNOVAIR 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/gündür. Daha yüksek dozlarda (20 mg/kg/gün), INNOVAIR doğumda güçlüğü 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. Beta-2-sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri doğumu etkileyebilir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Norfluran (kloroflorokarbon CFC içermeyen bir itici gaz olan HFA-134a)
Susuz etanol
Hidroklorik asit.

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).

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HFA Modulite® teknolojisi ile üretilen aerosol inhalasyon solüsyonu içeren, ölçülü valf, aktüatör ve koruyucu kapağı olan basınçlı alüminyum kap.

Her bir INNOVAIR kabı 120 dozluk aktüasyon 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

PROMEDİCA İlaç Ticaret Ltd.Şti.

Büyükdere Cad. No:122 Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:3 Esentepe-Şişli, 34394 İstanbul

Tel: 0212 370 9100 Fax: 0212 370 9127

8.RUHSAT NUMARASI
130/44

9.İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 31.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ