KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FRONTAİR 100 mcg/6 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsülde;

Beklometazon dipropiyonat anhidroz……....100 mikrogram (81,9 mikrogram ortalama aktarılan doz)

Formoterol fumarat dihidrat……6 mikrogram (5 mikrogram ortalama aktarılan doz)

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır veya inek sütü kaynaklı) ……..12,394 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu, sert kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf gövde, şeffaf kapaklı kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

FRONTAİR sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:

FRONTAİR astımın başlangıç tedavisine yönelik değildir.

FRONTAİR ile tedavi bireyseldir ve tedavi dozu hastalığın bireydeki şiddetine göre ayarlanmalıdır. Bu uygulama sadece kombinasyon tedavisi başlangıcında değil, doz ayarlaması

sırasında da uygulanmalıdır. Eğer hasta, bu kombinasyon inhalerindeki dozlardan daha farklı tedavi dozlarına ihtiyaç gösteriyorsa, hastaya $beta_2$ agonistler ve/veya kortikosteroidlerin uygun dozunu içeren bireysel inhalerler reçetelenmelidir.

Ekstra ince olmayan partikül dağılımına sahip bir formülasyondan, FRONTAİR tedavisine geçildiğinde, FRONTAİR'ın ekstra ince partikül büyüklüğü dağılımından dolayı hastalarda doz ayarlaması yapılması gereklidir. Hastaların daha önce almakta olduğu tedavi değiştirildiğinde, FRONTAİR için önerilen günlük toplam beklometazon dipropiyonat dozunun beklometazon dipropiyonat içeren ve ekstra ince olmayan mevcut ürün için verilen dozun altında olmasına ve dozun her bir hastanın ihtiyacına göre ayarlanmasına dikkat edilmelidir. Ancak, beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu basınçlı ölçülü doz inhaler tedavisinden, FRONTAİR kuru toz inhaler tedavisine geçirilen hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

18 yaş ve üstü erişkinler için:
FRONTAİR ile idame tedavi:
Düzenli idame tedavi olarak FRONTAİR ile birlikte kurtarıcı nitelikte bir hızlı etkili bronkodilatör kullanılır.
Ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör kullanımının gerekliliği her zaman göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.
Günde iki kez bir ya da iki inhalasyon halinde uygulanır.
Maksimum günlük doz dört inhalasyondur.

Hastalar, tedavinin etkililiği açısından doktor tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Böylece kullanılan FRONTAİR dozu en uygun doz olarak devam eder ve yalnızca doktor tavsiyesiyle değiştirilir. Tedavi dozu, semptomların etkili bir şekilde kontrol edildiği en düşük doza ayarlanmalıdır. Semptomlar tavsiye edilen en düşük dozla kontrol edildiğinde, bir sonraki adım inhale kortikosteroidin tek başına kullanılması olabilir.

Hastalara, asemptomatik olduklarında dahi düzenli olarak önerilen dozdaki FRONTAİR'ı kullanmaları tavsiye edilmelidir.

KOAH:
18 yaş ve üstü erişkinler için tavsiye edilen FRONTAİR dozu günde iki kez iki inhalasyondur.

Uygulama şekli:

Tedavinin başarılı olması için inhalerin doğru kullanılması gerekir. Hastalara "Kullanma Talimatı"nı dikkatli bir şekilde okumaları ve kullanım talimatlarına uymaları tavsiye edilmelidir. FRONTAİR'ın doğru bir şekilde kullanılmasına yönelik açıklamalar kolaylık olması bakımından kullanım talimatları, Bölüm 6.6'da bulunmaktadır.

FRONTAİR inhalasyon tozu kapsülleri yalnızca kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir.
İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli, kapsüllerin sadece cihaz aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır.

Hastaların kapsülün parçalanabileceğini ve küçük kapsül parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir.
Hastaya kapsülün zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir.
Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma olasılığı asgari düzeye indirilebilir.
Kapsüller blister ambalajından kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.

Doz alımı sonrasında hastaların su ile ağızlarını çalkalamaları veya dişlerini fırçalamaları hatırlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda FRONTAİR kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki hastalarda FRONTAİR kullanılmamalıdır.
FRONTAİR'ın çocuklar ve 18 yaştan küçük hastalardaki güvenliliği ve etkililiği henüz değerlendirme altındadır. 11 yaşa kadar olan çocuklarda herhangi bir klinik veri yoktur. 12-17 yaş arası ergenler için mevcut veriler Bölüm 4.8 ve 5.1'de özetlenmiştir ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Beklometazon dipropiyonat, formoterol fumarat dihidrat ve/veya ürün içeriğindeki maddelerden herhangi birine (bkz. Bölüm 61.) karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde FRONTAİR kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Tedavi sonlandırılacaksa, tedavi dozunun tedrici olarak azaltılarak sonlandırılması tavsiye edilir. Tedavi ani olarak sonlandırılmamalıdır.

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

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

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

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

FRONTAİR, astımın başlangıç tedavisi için uygun değildir.

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

Hastalara, asemptomatik oldukları durumda dahi reçete edildiği şekilde düzenli olarak FRONTAİR'ı kullanmaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

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

KOAH hastalarında pnömoni

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

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlar arasında pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık bakımından kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.
Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ciddi hipokalemi, potansiyel olarak beta$_2$ agonisti tedavisinden ileri gelebilir. Hipokalemi şiddeti hipoksi ile artabileceğinden ağır astımda bu duruma özel olarak dikkat edilmesi tavsiye edilir. Hipokaleminin şiddeti; hipokalemiyi indükleyen ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi diğer ilaçlarla yapılan eş zamanlı tedavi ile de artabilir (bkz. Bölüm 4.5). Birden fazla sayıda "kurtarıcı" bronkodilatörün tüketilebildiği stabil olmayan astımda da dikkatli olunması tavsiye edilir. Bu gibi durumlarda hastanın serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

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

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

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

Uzun etkili beta$_2$ agonisti preparatlarına bağlı olarak nadiren de olsa, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri görülebilir.

Uzun etkili beta$_2$ agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolü sağlandığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici düzenli bir tedaviyle idame edilmesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta$_2$ agonist kullanan ergen 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$_2$ agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımına bağlı görme bozuklukları bildirilebilir. Eğer hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları meydana gelirse hasta; katarakt, glokom

veya sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımdan sonra bildirilen santral seröz koryoretinopati (SSKR) gibi nadir hastalıkları da içerebilen olası nedenleri değerlendirmek üzere bir göz doktoruna yönlendirilmelidir.

FRONTAİR laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

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

Beklometazon diğer bazı kortikosteroidlere göre CYP3A metabolizmasına daha az bağımlıdır ve genel olarak etkileşimler olası değildir; ancak güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örneğin; ritonavir, kobisistat) birlikte kullanımı ile sistemik etkilerin olma ihtimali göz ardı edilemez ve bu nedenle bu tür ajanlar kullanılması durumunda dikkatli olunması ve hastanın uygun bir şekilde gözlemlenmesi önerilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Astımlı hastalarda beta blokörlerin (göz damlaları dahil) kullanımından kaçınılmalıdır. Mecburi beta blokör kullanımı, formoterolün etkisini azaltır veya ortadan kaldırır.

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

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

Ayrıca, L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol; $beta_2$ sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikler gösteren monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ile eş zamanlı tedavi hipertansif reaksiyonları başlatabilir.

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

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile eş zamanlı tedavi $beta_2$ agonistlerinin olası hipokalemik etkisinin şiddetini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hipokalemi, dijital glikozitlerle tedavi altında olan hastalarda aritmiye olan yatkınlığı artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/karaciğer yetmezliği:
FRONTAİR ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşın altındaki astım ve KOAH hastalarında FRONTAİR ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
FRONTAİR'ın çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve doğum kontrolünde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
FRONTAİR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
Gebe hayvanlara uygulanan yüksek kortikosteroid dozlarının, yarık damak ve rahim içi büyüme geriliği gibi fetal gelişim anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. $Beta_2$ sempatomimetik ajanların tokolitik etkisinden dolayı doğumun yaklaşmasında gerekli önlemler alınmalıdır.

Belirlenmiş farklı ve daha güvenli tedavi alternatifi varsa, formoterolün gebelik esnasında ve özellikle gebeliğin sonunda veya doğum esnasında kullanımı tavsiye edilmemektedir.
FRONTAİR'ın gebelik esnasında uygulanması yalnızca beklenen faydalar potansiyel risklerden fazla ise düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi
FRONTAİR'ın insanlarda emzirme esnasında kullanımına dair klinik veriler bulunmamaktadır. Hayvan deneylerinden herhangi bir veri elde edilmemiş de olsa, beklometazon dipropiyonatın diğer kortikosteroidler gibi anne sütüne geçtiğinin varsayılması gerekir.
Formoterolün insanda anne sütüne geçip geçmediğinin bilinmemesine karşın, emziren hayvanların sütünde formoterol tespit edilmiştir.
FRONTAİR'ın emziren kadınlara uygulanması yalnızca beklenen faydalar potansiyel risklerden fazla ise düşünülmelidir. Çocuk için emzirmenin ve anne için tedavinin faydası dikkate alınarak, emzirmenin veya FRONTAİR ile tedavinin kesilip kesilmemesi konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsanlarda hiçbir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sıçanlarda, beklometazon dipropiyonatın yüksek dozlarda kombinasyon halinde bulunması azalmış dişi üreme yeteneği ve embriyotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
FRONTAİR'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

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

Astım hastalarında klinik çalışmalar

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun güvenliliği, değişen şiddette astımı olan 12 yaş ve üzeri 719 hastanın ilaca maruz bırakıldığı aktif ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aşağıda bulunan advers reaksiyon insidansı, 12 yaş ve üzeri astımlı hastalarla ilişkilidir ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun tavsiye edilen dozlarında, 8-12 haftalık bir süre boyunca uygulandığı iki pivot klinik çalışmanın güvenlilik bulgularına dayanmaktadır.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda psikiyatrik bozukluklar gözlenmemiştir ancak inhale kortikosteroidlerin potansiyel bir sınıf etkisi olarak eklenmişlerdir.

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

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Plasebo insidansları dikkate alınmamıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Pnömoni (KOAH'lı hastalarda)

Yaygın olmayan: Nazofarenjit, oral kandidiyazis

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipertrigliseridemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tremor

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Kardiyak hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, sinirlilik

Araştırmalar

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

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

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

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

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

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

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun terapötik dozlarıyla elde edilen klinik deneyimlerde gözlenmeyen ancak genellikle formoterol gibi uzun etkili beta$_2$ agonistinin uygulanmasıyla ilişkilendirilen ilave advers reaksiyonlar; palpitasyon, atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi, potansiyel olarak ciddi hipokalemi ve artmış/azalmış kan basıncıdır. İnhale formoterol tedavisi esnasında bazen uykusuzluk, baş dönmesi, huzursuzluk ve anksiyete bildirilmiştir. Formoterol kas kramplarını, miyaljiyi de artırabilir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun 11 yaşına kadar olan çocuklardaki güvenliliği ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamakta, yalnızca 12-17 yaş arasındaki ergenlerde sınırlı bilgiler bulunmaktadır.

Erişkinler ve ergenler üzerinde yapılan 12 haftalık randomize bir klinik çalışmada, orta-ağır şiddetli astımı olan 12-17 yaş arası 162 hasta, Beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu kuru toz inhaler veya beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu basınçlı ölçülü doz inhaler formülasyonunu günde 2 kez 1 veya 2 inhalasyon şeklinde kullanmışlardır. Ergenlerdeki advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, türü ve şiddetinin erişkinlerden farklı olmadığı gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Aşırı formoterol dozları $beta_2$ adrenerjik agonistler için tipik olan advers etkilerden; bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, uyku hali, çarpıntı, taşikardi, ventrikül aritmiler, QTc aralığının uzaması, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemiye neden olabilir.

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

Önerilenden fazla akut beklometazon dipropiyonat dozlarının inhalasyonu, adrenal fonksiyonun geçici olarak baskılanmasına neden olabilir. Bu durum, plazma kortizol ölçümleri ile doğrulandığı üzere, baskılanma birkaç gün içinde ortadan kalkacağı için acil önlem

gerektirmez. Bu hastalarda tedavi, astımın kontrol altına alınabildiği en uygun dozda sürdürülmelidir.

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

FRONTAİR aracılığıyla 800 mikrogram beklometazon dipropiyonat ve 48 mikrogram formoterole kadar olan tek supra-terapötik dozlar genelde güvenli ve iyi tolere edilebilirdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar; kortikosteroidler veya diğer ilaçlar ile kombine adrenerjikler (antikolinerjik kombinasyonları hariç)
ATC kodu: R03AK08

Etki mekanizması:
FRONTAİR; 1,4-1,5 mikrometrelik ortalama kütle aerodinamik çapa (MMAD) sahip ekstra ince bir toz bulutunda; beklometazon dipropiyonat ve formoterol etkin maddelerinin kombinasyon halinde bulunduğu çoklu doz kuru toz inhalerdir. FRONTAİR'ın bulut partikülleri, ortalamada, ekstra ince olmayan formülasyonlarda serbest bırakılan partikül boyutlarından çok daha küçük çaptadır.

Astım hastalarında radyoaktif olarak işaretlenmiş ilacın akciğer erişimi ile ilgili yapılan bir çalışmada; beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun, hava yollarında homojen olarak, yüksek oranda (nominal dozun tahminen %42'si) akciğerlere eriştiği gösterilmiştir. FRONTAİR'ın, basınçlı ölçülü doz inhaler (bÖDİ) karşılığı olan ekstra ince beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat (BDP/FF) formülasyonu ile eşit olduğu gösterilen bu iletim özellikleri, artmış lokal farmakodinamik etkilere sahip düşük kortikosteroid dozunun kullanımını desteklemektedir (bkz. Klinik çalışma deneyimleri).

FRONTAİR'ın iki etkin maddesi farklı etki mekanizmalarına sahiptir. İnhale kortikosteroid ve beta$_2$ agonisti kombinasyonlarıyla ortak olduğu üzere, ilgili bileşenlerle de astım alevlenmelerinde azalmaya dair aditif etkiler görülmektedir. Bu bileşenler:

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

Formoterol
Formoterol, reversibl solunum yolu obstrüksiyonu izlenen hastalarda bronş düz kaslarının gevşemesini sağlayan uzun etki süreli selektif bir beta$_2$ adrenerjik agonistidir. Bronş genişletici etki hızlı bir şekilde, inhalasyondan 1-3 dakika sonra etkisini gösterir ve 12 saat sürer.

Klinik deneyim
Orta ağır şiddetli persistan astım hastalarında beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu kuru toz inhaler ve beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu 100/6 mikrogram basınçlı ölçülü doz inhaler çözeltisinde bulunan iki bileşenin etkililiği; üç ayrı çalışmada karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Genellikle, klinik uygulamada iki inhalerin 1 ve 2 inhalasyon halinde günde iki kez dozundaki etkililiklerinin eş değer olması beklenmiştir.

Birinci çalışmada; primer amaç, bronkodilatasyonla ölçülen inhale kortikosteroid bileşeninin etkililiğinin değerlendirilmesidir (doz öncesi FEV_1). Her iki formülasyon günde iki kez 1 ve 2 inhalasyon şeklinde uygulandığında; 3 aylık tedavi süresinin sonunda, orta ağır şiddetli semptomatik astımlı 696 hastanın FEV_1 değerlerinde, başlangıç FEV_1 değerlerine göre klinik açıdan belirgin olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. FEV_1'de, başlangıç değerlerine göre en az 250 ml'lik bir ortalama artış gözlenmiştir. Her iki doz uygulamasında da, beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu kuru toz inhaler ve basınçlı inhalasyon çözeltisi formülasyonlarının doz öncesi FEV_1 değerleri arasında klinik açıdan belirgin bir fark bulunmamıştır. Sabah tepe ekspiratuar akımı (PEF'i) için anlamlı bir doz yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Doz öncesi FEV_1'de doz yanıt ilişkisi için istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Astım kontrolü ölçümlerinde; her iki formülasyonun yüksek dozlarında

başlangıçtan itibaren tedavi dönemi boyunca sabah ve akşam astım semptom skoru ve semptomsuz günlerin yüzdeleri belirgin olarak düzelmiştir.

İkinci çalışmada primer amaç, beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonunun kuru toz ve basınçlı ölçülü doz inhaler (bÖDİ) formülasyonlarındaki uzun etkili $beta_2$ agonist bileşeninin etkililik değerlendirmesidir. Bu çalışmada, başlangıçtaki bronkodilatasyon ve tek doz uygulamasından sonraki 12 saate kadar olan bronkodilatasyon, FEV_1'in bir dizi spirometrik değerlendirmesiyle ölçülmüştür (formoterolün etki süresinin en az %80'ine göre FEV_1 EAA). Her iki beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyon formülasyonu da, bir ve dört dozluk inhalasyonlarında, FEV_1 EAA_{0-12}'yi plaseboya göre anlamlı derecede düzeltmiştir. Beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu kuru toz inhalerin 1 ve 4 dozluk uygulamalarındaki bronkodilatasyon, basınçlı ölçülü doz inhaler formülasyonundaki bronkodilatör etkililik ile eş değerdedir. Her iki formülasyonun düşük ve yüksek dozları arasındaki doz yanıt ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

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

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

3 aylık randomize bir klinik çalışmada, orta ağır şiddetli astım tanısı konan 12-17 yaşlarındaki 162 ergen, günde iki kez 1 veya 2 inhalasyon olacak şekilde, beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu kuru toz inhaler veya karşılık gelen basınçlı inhalasyon çözeltisi formülasyonuna (bÖDİ) randomize edilmişlerdir. Tedavi süresi sonunda, doz öncesi FEV_1'de görülen artış, erişkinlere göre ergenlerde daha yüksek bulunmuştur.
Pediyatrik kullanımına dair bilgi için ayrıca Bölüm 4.2 ve 4.8'e bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Beklometazon dipropiyonat

Emilim:

İnhale edilen beklometazon dipropiyonat akciğerlerden hızlı bir şekilde emilir; absorpsiyondan önce çoğu dokuda bulunan esteraz enzimleri aracılığıyla yoğun bir şekilde aktif metaboliti olan beklometazon-17-monopropiyonata hidrolize olur ve glukokortikoid reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanır. Aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat sistemik yararlanımı akciğerler ve yutulan dozun gastrointestinal absorpsiyonundan kaynaklanır. Yutulan beklometazon dipropiyonatın biyoyararlanımı önemsizdir. Bununla beraber, sistemik dolaşım öncesi beklometazon-17-monopropiyonata dönüşüm aktif metabolitin absorpsiyonu ile neticelenir.
Basınçlı bir ölçülü doz inhalerden inhalasyon sonrası mutlak biyoyararlanım, değişmemiş beklometazon dipropiyonat ve beklometazon-17-monopropiyonat için nominal dozun yaklaşık olarak, sırasıyla, %2'si ve %62'sidir.

Dağılım:

Dozun intravenöz olarak verilmesinden sonra, kararlı durumdaki dağılım hacminin beklometazon dipropiyonat için az (20 L) ve aktif metaboliti için daha fazla (424 L) olmasına karşın, beklometazon dipropiyonat ve aktif metabolitinin dağılımı yüksek plazma klirensi (sırasıyla 150 ve 120 litre/saat) ile tanımlanır.
Beklometazon dipropiyonatın metabolik yazgısı esasen (%82) aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat ile sonuçlanır. Plazma proteinlerine bağlanma kısmen yüksektir (%87).

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

İnhalasyon tozunun iki farklı yitiliği (Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu 100 mcg/6 mcg ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu 200 mcg/6 mcg) üzerinden iki bileşenin akciğer biyoyararlanımı ve toplam sistemik maruz kalımını değerlendirmek için bir klinik farmakoloji çalışması yapıldı. Bu parametreler, hem aktif kömür ile hem de aktif kömür olmadan, her formülasyonun tek bir dozundan (4 inhalasyon) sonra değerlendirildi. Açık etiketli, 6 yönlü çapraz, tek dozlu dizayna sahip çalışmaya, tahmin edilen değerleri ≥%70 FEV_1 olan toplam 30 erişkin astımlı hasta dahil edildi ve bu hastalar günlük düşük inhale kortikosteroid dozları (ör. budesonid veya eş değer ≤ 400 mcg/gün) veya düşük doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili $beta_2$ agonistler içeren sabit kombinasyonlar ile tedavi edildi. Beklometazon dipropiyonatın aktif metaboliti olan B17MP'nin akciğer biyoyararlanımı ve toplam sistemik maruziyeti her iki çalışma koşulunda da (aktif kömür ile ve aktif kömür olmadan) 200/6 mikrogramlık yitilik ile 100/6 mikrogramlık yitilik arasında doz orantılı idi. Bu çalışmada akciğer biyoyararlanımı ve toplam sistemik maruziyet açısından formoterolün biyoeşdeğerliliği, iki yitilik karşılaştırıldığında C_{maks}'ın güven aralığı %90'ın ve EAA_t'nin biyoeşdeğerlik sınırı %80'nin altında kaldığından tam olarak gösterilemedi. Sistemik etkilerde (glukoz, potasyum ve kardiyovasküler parametreler dahil) hiçbir fark gözlenmediğinden, bu azalmış sistemik maruziyet (C_{maks} ve EAA_t'de %20-14'tür) Beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu 200/6 mikrogramın en az beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu 100/6 mikrogram kadar güvenli olduğunu göstermiştir. Akciğer birikimi açısından fark C_{maks} ve EAA_t için sırasıyla %20 ve %22 olarak bulunmuştur. İki yitiliğin (100/6 mikrogram ve 200/6

mikrogram) bronkodilatasyon açısından eşdeğer etkililiği, spesifik bir farmakodinamik çalışmada gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Beklometazon dipropiyonatın böbrek veya karaciğer yetmezliği izlenen hastalardaki farmakokinetikleri araştırılmamıştır. Bununla birlikte; beklometazon dipropiyonat, daha polar metabolitler olan beklometazon-21-monopropiyonat, beklometazon-17-monopropiyonat ve beklametazonu meydana getirmek üzere bağırsak sıvısı, serum, akciğer ve karaciğerde bulunan esteraz enzimleriyle çok hızlı bir şekilde metabolizasyona uğradığından, karaciğer yetmezliğinin beklometazon dipropiyonatın farmakokinetiğini ve güvenlilik profilini değiştirmesi beklenmez. Beklometazon dipropiyonat veya metabolitlerinin idrarda izi bulunmadığından, böbrek yetmezliği izlenen hastalarda sistemik maruz kalımda bir artış öngörülememiştir.

Formoterol

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Formoterol büyük ölçüde metabolize olur ve en önemli metabolizasyon yolağı fenolik hidroksil grubunun doğrudan konjugasyonunu gerektirir. Glukuronik asit konjugatı inaktiftir. İkinci önemli yolak, O-demetilasyonu takiben fenolik 2'-hidroksil grubundaki konjugasyonunu gerektirir. Sitokrom P450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19 ve CYP2C9, formoterolün O-demetilasyonunda yer alır. Karaciğerin başlıca metabolizma yeri olduğu anlaşılmaktadır.
Formoterol, terapötik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmez.

Eliminasyon:

Kuru toz inhalerden tek bir inhalasyon sonrası formoterolün idrarla kümülatif itrahı 12 – 96 mikrogram doz aralığında doğrusal olarak artmıştır. Ortalamada, dozun %8'i ve %25'i sırasıyla değişmemiş ve toplam formoterol şeklinde atılmıştır. 12 sağlıklı gönüllünün inhale ettiği 120 mikrogramlık tek bir dozu takiben ölçülen plazma konsantrasyonlarına dayanarak, ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 10 saat olarak belirlenmiştir. (R,R)- ve (S,S)-enantiyomerler idrarla atılan değişmemiş ilacın, sırasıyla, yaklaşık %40 ve %60'ını temsil etmiştir. İki enantiyomerin bağıl oranı araştırılan doz aralığı üzerinde sabit kalmıştır ve tekrarlanan dozlamadan sonra bir enantiyomerin diğerine göre bağıl birikme belirtisi bulunmamaktadır.

Oral uygulamadan sonra (40 ila 80 mikrogram), dozun %6 ila %10'u sağlıklı gönüllülerde değişmemiş ilaç olarak idrardan geri kazanılmıştır; dozun %8'e kadarı glukuronür şeklinde geri kazanılmıştır.

Formoterolün oral dozunun toplamda %67'si idrarla (başlıca metabolitleri şeklinde), ve geri kalanı feçesle atılır. Formoterolün renal klirensi 150 ml/dk'dır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Formoterolün absorpsiyonu, 12 ila 96 mikrogram formoterol fumaratın solunmasını takiben doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

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

Klinik deneyim:

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

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu inhalasyon tozunun farmakokinetiği, karşılık gelen basınçlı inhalasyon çözelti formülasyonun farmakokinetiğiyle karşılaştırılmıştır.

Steroid bileşenin analizi, beklometazon dipropiyonatın başlıca aktif metaboliti olan beklometazon-17-monopropiyonat'a odaklanmıştır.

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

Çalışmalardan birinde bağıl akciğer erişimi, ilacın gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun dahil edilmemesi için kömür blokajı ve referans ürün (basınçlı inhalasyon çözeltisi) için onaylı bir spacer kullanılarak araştırılmıştır. Bu düzende, beklometazon dipropiyonat/formoterol kuru toz inhaler ve basınçlı inhalasyon çözeltisinin hem beklometazon-17-monopropiyonat hem de formoterolün EAA_t'si için eşit olduğu gösterilmiştir (inhalasyon tozu/basınçlı inhalasyon çözeltisinin oranı ve %90 güven aralıkları %80-125 arasındadır); bununla birlikte, beklometazon-17- monopropiyonatın C_{maks}'ı beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat kuru toz inhalerden soluma sonrası daha düşüktür (-%38).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Karsinojenite

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

Mutajenite

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

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları doza bağlı etkileri göstermiştir. Beklometazon dipropiyonatın yüksek dozlarda bulunması dişilerde azalmış doğurganlık, implantasyon sayısında azalma ve embriyofetal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Gebe hayvanlara göre yüksek kortikosteroid dozlarının, yarık damak ve rahim içi büyüme geriliği dahil fetal gelişim anomalilerine neden olduğu bilinmektedir ve beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonuyla görülen etkiler muhtemelen beklometazon dipropiyonattan ötürüdür. Bu etkiler yalnızca, aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonata yüksek sistemik maruz kalımla fark edilmiştir (hastalarda beklenen plazma düzeylerinin 200 katından daha fazla). Ayrıca, hayvanlarda yapılan çalışmalarda, beta$_2$ sempatomimetiklerin bilinen tokolitik etkilerine dayandırılabilen bir etki olan gebelik ve doğum süresinin uzaması görülmüştür. Bu etkiler, beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda maternal plazma formoterol düzeyleri beklenen düzeylerin altında olduğunda fark edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır veya inek sütü kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FRONTAİR, 120 kapsül içeren blisterlerde ve separatör içerisinde 1 adet inhalasyon cihazı ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

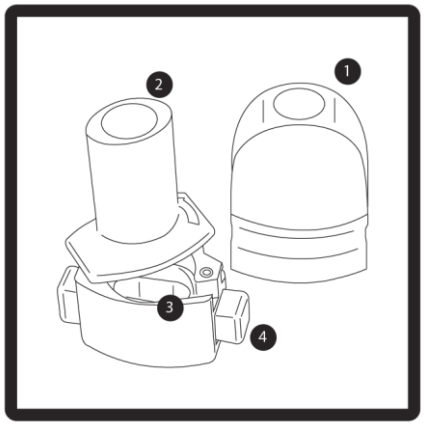
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sağlık çalışanlarına faydası olması bakımından, FRONTAİR'ın kullanım talimatları aşağıda sunulmuştur.

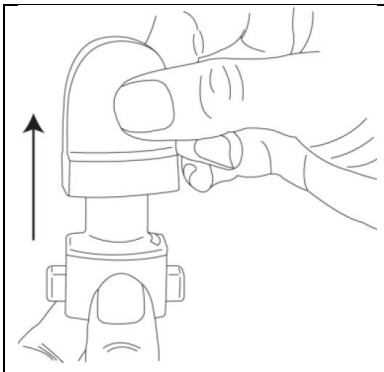
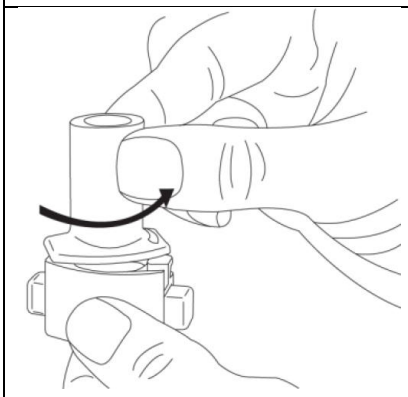
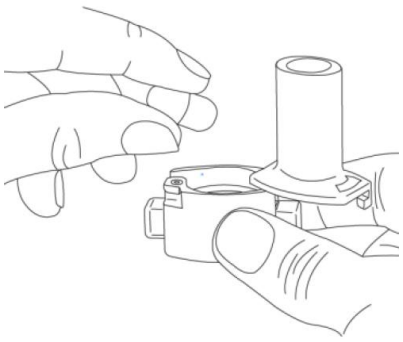
<u>FRONTAİR inhalasyon cihazının kullanma talimatları</u>

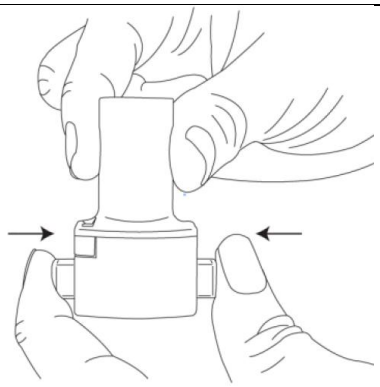
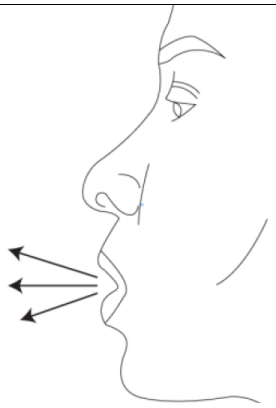
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj (seperatör) içerisinde yer almaktadır.

FRONTAİR'ı kullanırken, doktorunuzun talimatlarını dikkatle izlemeyi unutmayınız. İnhalasyon cihazı, FRONTAİR'ın inhalasyonu için özel olarak tasarlanmış bir inhalasyon cihazıdır. Başka hiçbir ilacı almak için kullanılmamalıdır.



1. Kapak
2. Ağızlık parçası
3. Kapsül haznesi
4. Delme düğmesi

	1. Kapağı çekip çıkarınız.
	2. Kapsül bölmesini açınız. İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.
	3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir. ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz.
	4. Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar çevirerek kapalı duruma getiriniz.

	5. Tozu kapsülden serbestlemek için: Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz. Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) aynı anda ve sadece bir kez sıkıca basarak kapsülü deliniz.
	6. Nefesinizi olabildiğince dışarı veriniz.
	7. İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için: Ağızlığı ağzınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz. Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız. Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. Not: Kapsülün, kapsül bölmesinin üzerindeki alanda dönmesine bağlı olarak bir vızıldama sesi duymalısınız. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Daha sonra 7. basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar tekrar BASMAYINIZ.
8. Cihazınızın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağzınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6, 7 ve 8 numaralı işlemleri tekrarlayınız.	

9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (bkz. Basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız.
10. İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız. Not: Cihazı temizlemek için SU KULLANMAYINIZ. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.

Uygulamaya ilişkin sorular ve cevapları

1. Kapsüllerin küçük parçacıklara ayrılmasını nasıl önlerim?

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

- Kulakçıklara (düğmelere) yalnızca bir kere basarak
- Kapsülleri kullanmadan önce orijinal ambalajında (blister paketler) tutarak.
- Kapsülleri 25°C altındaki oda sıcaklığında saklayarak.
- Kapsülleri nemden koruyarak.

2. Kapsül parçacıkları zararlı mıdır?

Hayır. Ağzınıza ya da boğazınıza kaçan parçacıklar yutulabilir.

3. Kapsül bölmesinde sıkışan kapsülü nasıl çıkartacağım?

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

4. Eğer kulakçıklar (düğmeler) sıkışırsa ne yapmalıyım?

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

5. Dozu gerçekten alıp almadığımı nasıl bileceğim?

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

6. İnhalasyon cihazının içerisindeki tozu nasıl temizlerim?

- Kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız.

Cihazı asla yıkamamanız gerektiğini unutmamalısınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2025/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ