

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORLEX 6/200 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Formoterol fumarat dihidrat	6 mcg
Siklesonid	200 mcg

Yardımcı maddeler:

Dehidrat alkol	4,32 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 süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FORLEX, 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/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:

FORLEX dozu, hastanın kişisel ihtiyacına göre ayarlanmalı ve terapötik amaca ulaşılmasını sağlayan en düşük dozda uygulanmalıdır. Doz, önerilen maksimum dozu aşacak şekilde arttırılmamalıdır.

İnhalasyondan 12 saat sonra FORLEX, hala önemli derecede bronkodilatör etki gösterdiğinden, çoğu olguda günde iki defa uygulama şeklindeki idame tedavisi, kronik durumlarla ilişkili gündüz ve gece görülen bronkokonstriksiyonu kontrol altına alır.

Erişkinler ve 12 yaş ve üzeri çocuklarda düzenli idame tedavisi için, günde 2 defa 1 inhalasyon kullanılması önerilir. Daha ciddi vakalarda günde 2 kez 2 inhalasyon verilir. Formoterol için önerilen en yüksek idame doz günde 48 mikrogramdır.

FORLEX, astım ataklarının akut semptomlarını hafifletmek için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda, kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

FORLEX, 12 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):

Yetişkinlerde (18 yaş ve üzeri) düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 2 inhalasyon kullanılması önerilir.

Çocuklar (12 yaş ve üzeri):

Uygun değildir.

Uygulama şekli:

FORLEX, yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda inhalasyonla kullanılır.

İnhalasyon spreynin doğru kullanımını doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

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

İnhalasyondan sonra ağız su ile çalkalanmalı ve tükürülmelidir.

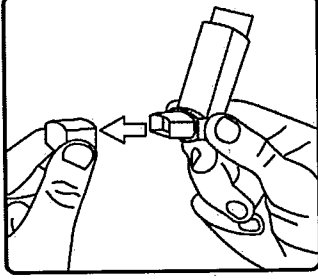
Elleri kuvvetsiz hastalar iki işaret parmağı inhalelerin tepesinde, iki başparmağı ağız parçasının altında olacak şekilde iki elleri ile birlikte inhaleleri tutabilirler.

İnhalasyon için spreyi aktive ederken eş zamanlı olarak nefes alma işlevini ayarlama zorlanan hastaların uygun bir hava odacığı kullanması önerilir.

İnhalasyon spreynin doğru kullanımını için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon spreyinin kullanım talimatı

İnhalasyon spreyinin test edilmesi:

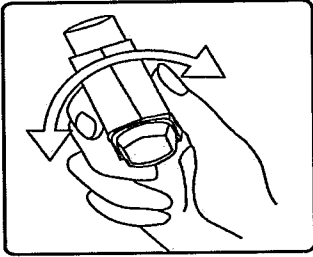


İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon spreyini iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon spreyinin tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. İnhalasyon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

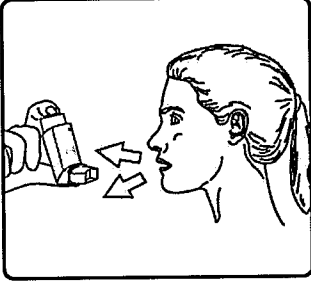
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreyinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

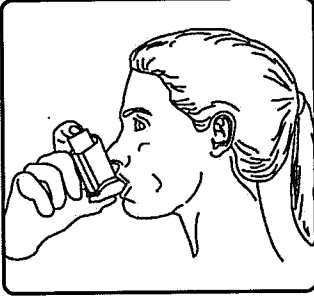
1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon spreyinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



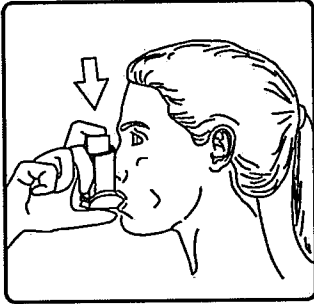
3. İnhalasyon spreyinizi baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



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



6. Nefesinizi yaklaşık 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağızınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreynizin üst kısmından çekiniz. Sonra yavaşça ağızdan nefes veriniz. İnhalerin içine nefes vermekten kaçınınız.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.
8. Daha sonra, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağızınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının 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 spreyini 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 inhalasyon spreyinin üstünden veya ağızlarının yanından buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

İnhalasyon spreyinin temizlenmesi

İnhalasyon spreyinizi 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. Temizleme sırasında su veya başka herhangi bir sıvı kullanmayınız.
4. Ağızlık kapağını doğru bir şekilde yerleştiriniz. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulamayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

FORLEX'in içeriğindeki formoterolün böbrek yetmezliği olan hastalardaki kullanımına ilişkin klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, formoterolün böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımında doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır. FORLEX'in içeriğindeki siklesonidin böbrek yetmezliğinde ilaç dozuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

FORLEX'in içeriğindeki formoterolün karaciğer yetmezliği olan hastalardaki kullanımına ilişkin klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, formoterolün karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımında doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır. FORLEX'in içeriğindeki siklesonid için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak, ağır karaciğer yetmezliğinde ilaç dozuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

FORLEX, 12 yaşından küçük çocuklara tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

FORLEX, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda diğer yetişkinlerle aynı dozlarda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Formoterole, siklesonide ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir.

Diğer tüm inhale kortikosteroid içeren ürünler gibi, FORLEX de, aktif veya semptomsuz akciğer tüberkülozu olan ya da fungal, virütik veya bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Formoterol

Formoterol; astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

FORLEX'in etkin maddelerinden biri olan formoterol, uzun etkili β_2 -adrenerjik agonistler sınıfına dahildir. Uzun etkili diğer bir β_2 -agonist olan salmeterol ile yapılan bir çalışmada, salmeterol ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında astım nedeniyle ölüm oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla 13/13176 ve 3/13179). Astımla ilişkili ölüm oranının formoterol ile artıp artmadığına dair yeterli çalışma yürütülmemiştir. Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

FORLEX başka bir uzun etkili beta₂-agonist ile birlikte kullanılmamalıdır.

FORLEX, astımda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır. FORLEX, astım hastalığının başlangıç tedavisi olarak 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 idamesi sağlanmalıdır.

Antienflamatuvar tedavi:

Astım hastalarını tedavi ederken uzun etkili bir beta₂-agonist (LABA) olan formoterol, tek başına bir inhale kortikosteroid ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen ya da hastalığının şiddeti bir LABA ve inhale kortikosteroidin her ikisi ile tedavinin başlatılmasını kesin olarak gerektiren hastalarda bir inhale kortikosteroide ilave tedavi olarak kullanılmalıdır.

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

FORLEX reçete edildiğinde hastalar aldıkları antienflamatuvar tedavinin yeterliliği açısından değerlendirilmelidirler. Hastalara, FORLEX almaya başladıktan sonra, belirtilerde düzelme olduğunda bile antienflamatuvar tedaviye değişiklik yapmaksızın devam etmeleri öğütlenmelidir.

Günlük FORLEX dozu, önerilen maksimum dozu aşmamalıdır.

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FORLEX dozunun kademeli olarak azaltılması düşünölmelidir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve FORLEX etkili en düşük dozda kullanılmalıdır.

Astım atakları:

Formoterol ile yapılan klinik çalışmalar, formoterol kullanan hastalarda ciddi astım ataklarının sıklığının plasebo alanlara göre (özellikle 5-12 yaşlarındaki hastalarda) daha yüksek olduğunu düşöndürmüştür (Bkz. Bölüm 4.8). Bu çalışmalar, ciddi astım alevlenme oranları açısından tedavi grupları arasındaki farkların doğru olarak ölçölmesine imkan vermemektedir.

Semptomlar devam ettiği takdirde ya da semptomların kontrol edilebilmesi için gereken FORLEX dozlarının sayısı arttığı takdirde, doktorlar böyle bir gelişmenin genellikle altta yatan

durumun kötüleştiğini gösteriyor olması nedeniyle kullanılan astım tedavisini yeniden değerlendirmelidir.

Astım alevlenmesi esnasında FORLEX tedavisine başlanmamalı ya da doz arttırılmamalıdır. Hastalar alevlenme döneminde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

FORLEX, akut astım semptomlarının rahatlatılması için kullanılmamalıdır. Akut ataklarda kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır. Hastalar, astımları aniden kötüleştiği takdirde tıbbi tedavi almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Eşlik eden şartlar:

FORLEX kullanan hastalarda aşağıdaki durumların varlığında, özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere, özel dikkat ve denetleme gereklidir: İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler (özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok), şiddetli kardiyak dekompanasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, tirotoksikoz, QTc aralığında uzama (QTc > 0.44 saniye; Bkz. Bölüm 4.5), QTc aralığını uzatan ilaçların kullanılması.

Daha önceden kardiyak problemleri bulunan ve teofilin ile formoterolü bir arada kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

FORLEX dahil beta₂ uyarıcıları içeren ürünlerin hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda FORLEX tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi:

FORLEX dahil beta₂-agonist içeren ürünlerin tedavisi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı arttırabilir. Hipoksi ve birlikte uygulanan tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebileceğinden, şiddetli astımlı hastalarda özel bir dikkat önerilir (Bkz. Bölüm 4.5). Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksal bronkospazm ihtimali akılda tutulmalıdır. Böyle bir durum görüldüğünde, FORLEX tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Formoterol gibi uzun etkili beta₂-agonist içeren ürünler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

Siklesonid

Diğer tüm inhale kortikosteroid içeren ürünler gibi, FORLEX de, status astmatikus ve diğer yoğun bakım gerektiren acil durumların tedavisinde endike değildir.

Diğer tüm inhale kortikosteroid içeren ürünler gibi, FORLEX de, inhale kısa etkili bir bronkodilatörün gerekli olduğu akut astım semptomlarının giderilmesi amacıyla kullanılamaz. Hastalara bu gibi acil durumlara uygun ilaçları hazır bulundurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

İnhale kortikosteroidlerin özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımlarında sistemik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Ancak, oral yoldan kullanılan kortikosteroidlere kıyasla bu gibi durumların meydana gelme ihtimali çok daha azdır. Olası sistemik etkilerin arasında böbrek üstü bezi salgısında azalma, genç ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom gibi durumlar yer almaktadır. Bu yüzden inhale kortikosteroid dozunun astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin dozuna ayarlanmış olması önem taşımaktadır.

İnhale kortikosteroidlerle uzun süre tedavi olan ergenlik çağındaki hastaların boylarının düzenli olarak ölçülmesi önerilir. Eğer büyüme yavaşsa, inhale kortikosteroid dozunun astımı kontrol altına alabilecek etkili en düşük doza azaltılması amacıyla tedavi tekrar düzenlenmelidir.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda artan maruziyet mümkün olabilir. Bu hastalar potansiyel sistemik etkiler açısından gözlenmelidir.

Herhangi bir girişim öncesinde bu hastaların böbrek üstü bezi yetersizliği açısından uzman gözetimine alınması gerekebilir. Böbrek üstü bezindeki bozulmanın kalıntıları olabileceği göz

önüne alınarak tıbbi ya da cerrahi aciller veya stres oluşturan planlı girişimler söz konusu olduğunda bu hastalara uygun kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Oral kortikosteroid kullanan hastalarda inhale siklesonid tedavisine geçilmesi hakkında:

Oral steroid bağımlı hastalarda siklesonid tedavisine geçilmesi ve bu hastaların daha sonraki tedavileri özel bakım gerektirir; çünkü uzun süren sistemik kortikosteroid kullanımı nedeniyle böbrek üstü bezi fonksiyonlarındaki bozukluğun iyileşmesi uzun zaman alabilir.

Inhale kortikosteroidin yararı oral steroidlere ihtiyacı azaltmaktadır. Ancak, oral steroid kullanan hastalar inhale siklesonid tedavisine geçirildikten sonra uzun bir süre bozulmuş adrenal rezerv riski taşırlar.

Uzun süredir ya da yüksek dozda sistemik steroid kullanmış olan hastaların böbrek üstü bezi fonksiyonları baskılanmış olabilir. Bu hastaların böbrek üstü bezi fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilerek kullandıkları sistemik steroidin dozu dikkatle azaltılmalıdır.

Sistemik steroidin kademeli bir şekilde bırakılması amacıyla mevcut doz her hafta 1 mg prednizolon veya diğer türevlerin buna eşdeğer olacak miktarı şeklinde hesaplanarak azaltma süreci başlatılır. Prednizolon idame dozunun günlük 10 mg'ı aştığı olgularda daha büyük dilimler halinde haftalık azalışlar da uygun olabilir.

Bazı hastalar bu kademeli bırakma aşamalarında solunum fonksiyonları değişmediği ve hatta düzeldiği halde kendilerini bir şekilde kötü hissetmektedir. Bu gibi hastaları eğer böbrek üstü bezi yetmezliğine ait objektif bulguları yoksa, inhale siklesonid kullanmaya ve de sistemik steroid tedavisini bırakmaya azimle devam etmeleri konusunda cesaretlendirmek gerekir.

Böbrek üstü fonksiyonları hala düzelmemiş olan oral steroid tedavisinden inhale siklesonid tedavisine geçilmiş hastaların stres dönemlerinde (örn. astım ataklarının sıklaşması, torakal enfeksiyonlar, araya giren ciddi hastalık, cerrahi girişim, travma, vb.) ilave sistemik steroid kullanmalarının gerekli olduğunu belgeleyen uyarı/bilgi kartlarını taşımaları gerekir.

Sistemik steroid tedavisinin yerine inhale tedavinin başlatılması bazen alerjik rinit ya da egzema gibi evvelce sistemik ilaç ile kontrol edilmiş bulunan alerjileri açığa çıkarabilir.

İnhale kortikosteroid uygulamasının hemen ardından artan hırıltılı solunum gibi paradoksal bronkospazm ve bronkospazmın diğer semptomları genellikle hızlı şifa sağlayan inhale kısa etkili bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. Hasta muayene edilip değerlendirilmeli ve FORLEX tedavisi ancak beklenen faydanın olası riski aşması halinde sürdürülmelidir. Astım tablosunun ciddiyeti ile akut bronşiyal reaksiyonların sebep olduğu genel hassasiyet artışı arasındaki ilinti göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün az miktarda –her dozda 100 mg’dan daha az- dehidrat alkol içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Formoterol

Beta-adrenerjik blokörler FORLEX’in etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden FORLEX, zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokörler (göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

Diğer beta₂-agonistleri içeren ürünler gibi FORLEX de; kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, makrolidler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar gibi ilaçlarla veya QTc aralığını uzattığı bilinen herhangi bir ilaçla birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçlar, adrenerjik agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini güçlendirebilir. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlara ventriküler aritmi eşlik etme riski artar (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer semptomimetik maddelerin birlikte verilmesi, FORLEX’in istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin formoterolden kaynaklanan taşikardiyi arttırabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi beta₂-agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Hipokalemi kardiyak aritmilere eğilimi arttırabilir (örneğin, digitaler ile tedavi edilen hastalarda).

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Formoterol, beta-blokörlerin (beta₁-selektif) bradikardik etkisini azaltabilir.

Levodopa ve oksitosin beta₂-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

Antikolinergik ilaçlar formoterolün bronkodilatör etkisini arttırabilir.

Siklesonid

CYP3A4, *in vitro* verilere göre, siklesonidin aktif metaboliti olan M1'in metabolizmasından sorumlu en önemli enzimdir.

Siklesonid ve aktif metaboliti olan M1'in serum düzeyleri düşüktür. Ancak, CYP3A4 sisteminin güçlü inhibitörlerinin (örneğin ketokonazol, itrakonazol, ritonavir ya da nelfinavir) eş zamanlı olarak kullanımı, siklesonid/M1 düzeylerinde artmaya neden olabilir. Kortikosteroidlerin klinik açıdan önemli olabilecek sistemik yan etki riski göz ardı edilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için FORLEX'in içeriğindeki formoterol ile tedavi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

FORLEX'in içeriğindeki siklesonid ile henüz gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen dozlarda oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

Gebeliği sırasında kortikosteroid içeren ürünleri kullanmış olan annelerin bebekleri, hipoadrenalizm açısından dikkatle izlenmelidir.

Eğer gebelik tespit edilirse, devam eden FORLEX tedavisinin alternatif tedavilere karşı yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FORLEX'in içeriğindeki formoterolün gebelik döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Daha güvenli bir alternatif olduğu takdirde gebelik dönemi (özellikle hamileliğin sonunda ve doğum esnasında) süresince FORLEX kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer beta₂-adrenerjik uyarıcılar gibi formoterol de uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle, doğum sürecini baskılayabilir. Hayvan deneylerinde teratojenik etki görülmemiştir. Ancak, oldukça yüksek sistemik maruziyet durumunda implantasyonun kaybına, erken postnatal yaşam oranı ve doğum ağırlığında azalmaya neden olmuştur.

Diğer glukokortikoidleri içeren ürünler gibi, siklesonid içeren FORLEX'i de gebelik sırasında ancak fetüs için olan potansiyel riskinin anneye sağladığı potansiyel fayda tarafından karşılanması durumunda kullanmak gerekir. Yeterli astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin FORLEX dozu kullanılmalıdır.

FORLEX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

FORLEX'in içeriğindeki formoterolün emzirme döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Formoterolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Formoterol oral verildikten sonra emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir.

FORLEX'in içeriğindeki siklesonidin anne sütüne geçişi hakkında bilgi mevcut değildir.

FORLEX kullanan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

FORLEX'in içeriğindeki formoterolün üreme yeteneği/fertilite üzerine olan etkisi için Bölüm 5.3'e bakınız. FORLEX'in içeriğindeki siklesonid ile ilgili yeterli klinik veriye ulaşılamamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

FORLEX kullanımını sırasında baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara, araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Formoterol

Ciddi astım atakları:

Formoterol ile uygulanan en az 4 haftalık plasebo-kontrollü klinik çalışmalar, formoterol alan hastalarda ciddi astım ataklarının sıklığının (günde iki kez 10-12 mikrogram için %0.9, günde iki kez 24 mikrogram için %1.9) plasebo alanlardakine (%0.3) göre daha yüksek olduğunu düşündürmüştür.

Astımlı adolesan ve yetişkin hastalardaki deneyimler:

ABD’de ruhsatlandırma için yapılan ve 12 yaş ve üstü toplam 1095 hastanın katıldığı 12 haftalık iki önemli kontrollü çalışmada, ciddi astım ataklarının (astımın hastanın hastaneye yatırılmasını gerektiren akut kötüleşmesi) günde iki kez verilen 24 mikrogram formoterol uygulamasında (9/271, %3.3) günde iki kez verilen 12 mikrogram formoterol uygulamasına (1/275, %0.4), plaseboya (2/277, %0.7) ya da albuterole (2/272, %0.7) göre daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Bu gözlemi araştırmak amacıyla daha sonra yapılan ve 2085 hastanın katıldığı bir klinik çalışmada, yüksek ve düşük doz gruplarında astımla ilgili ciddi advers olaylar karşılaştırılmıştır. 16 hafta süren bu klinik çalışmada elde edilen sonuçlar, formoterol dozuyla açık bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmada, ciddi astım ataklarının görüldüğü hastaların yüzde oranının formoterolde plaseboya göre biraz yüksek olduğu görülmüştür (üç çift-kör tedavi grubu için: 24 mikrogram formoterol günde iki kez (2/527, %0.4), 12 mikrogram formoterol günde iki kez (3/527, %0.6) ve plasebo (1/514, %0.2) ve açık-etiketli tedavi grubu için: 12 mikrogram formoterol günde iki keze ilave olarak ayrıca günde en fazla iki ek doz (1/517, %0.2)).

Diğer istenmeyen etkiler:

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA’daki sistem organ sınıflarına göre

listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır:

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).

Başıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, anjiyonötik ödem dahil)

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (bronkospazm, egzantem, ürtiker, kaşıntı dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, huzursuzluk, uykusuzluk

Santral sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat alma duyusu bozuklukları

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller)

Çok seyrek: Periferik ödem, angina pektoris, QTc aralığında uzama

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm, boğaz irritasyonu, akut astım alevlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Bulantı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Kan basıncında varyasyonlar

Pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen istenmeyen etkiler

Formoterol ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, güvenilir bir şekilde sıklığı belirlemek mümkün değildir; dolayısıyla bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan basıncında artış (hipertansiyon dahil), kan insülin düzeyinde artış, serbest yağ asitlerinde artış, gliserol ve keton cisimciklerinde artış

Siklesonid

Siklesonidin ve siklesonid ile tedavi edilen hastalarda bildirilen reaksiyonları içeren istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıda listelenmiştir. Siklesonid ile gözlemlenen etkiler genellikle doz veya konsantrasyona bağlıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Oral mantar enfeksiyonları*

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, agresyon, davranış değişiklikleri

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anjiyoödem, hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı*

Kardiyak hastalıklar

Seyrek : Palpitasyonlar**

Vasküler hastalıklar

Seyrek : Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Paradoksal bronkospazm*, inhalasyon sonrası öksürük*, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı*, kusma*, kötü tat

Seyrek: Karın ağrısı*, dispepsi*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Egzema, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde reaksiyon ve kuruluk

(*) Plasebo ile karşılaştırıldığında benzer veya daha düşük insidans

(**) Klinik çalışmalarda, çoğunlukla bilinen kardiyak etkileri olan ilaçlarla (örn: teofilin veya salbutamol) birlikte kullanıldığı durumlarda, hangisinden kaynaklandığı belli olmayan palpitations meydana gelmiştir.

Uygulamadan hemen sonra, tüm inhale ilaçlarda olan non-spesifik akut bir reaksiyon olarak, etkin madde, yardımcı madde veya ölçülü doz inhalelerde buhar soğumasından kaynaklanabilen paradoksal bronkospazm meydana gelebilir. Ciddi durumlarda FORLEX tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

İnhale kortikosteroidlere bağlı sistemik etkiler özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanım söz konusu olduğunda oluşabilmektedir. Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, cushingoid özellikler, adrenal supresyon, adolesanlarda büyümede gecikme, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom sayılabilir (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Formoterol

Belirtiler: Formoterolün aşırı dozuna bağlı olarak beta₂-adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir: bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, sedasyon, palpasyonlar, taşikardi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, QTc aralığında uzama, hipertansiyon.

Tedavi: Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır.

Kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanılması düşünülebilir, fakat beta-adrenerjik blokör kullanımı bronkospazma neden olabileceğinden bu tedavi yalnızca doktor gözetimi altında ve çok dikkatli uygulanmalıdır.

Serum potasyum düzeyi takip edilmelidir.

Siklesonid

Akut: Tek doz halinde 2880 mikrogram siklesonid inhale etmiş sağlıklı gönüllüler tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir.

İnhale siklesonid aşırı dozunu takiben oluşabilecek akut toksik etki potansiyeli düşüktür. Akut doz aşımı söz konusu olduğunda hastaya özgün bir tedavi uygulamak gerekli değildir.

Kronik: Siklesonidin 1280 mikrogram dozundaki uzun süreli kullanımında böbrek üstü bezinin baskılanması ile ilişkili klinik bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte, önerilen dozun aşıldığı

uzun süreli kullanımlarda böbrek üstü bezinin bir miktar baskılanma ihtimali dışlanamaz. Bu durumda hastadaki böbrek üstü bezi rezervinin denetlenmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta-₂-Adrenoreseptör Agonisti (Formoterol), Glukokortikoidler (Siklesonid)

ATC kodu: R03AC13 (Formoterol), R03BA08 (Siklesonid)

Formoterol

Formoterol güçlü, seçici bir beta₂-adrenerejik uyarıcıdır. Geri dönüşlü hava yolu tıkanmaları olan hastalarda bronkodilatör bir etki gösterir. Etkisi çabuk (1-3 dakika içinde) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgindir. Terapötik dozlarda kardiyovasküler etkileri önemsizdir ve ara sıra görülür.

Formoterol, pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden lökotrienlerin ve histaminin salıverilmesini inhibe eder. Hayvanlarda yapılan deneylerde; ödemin ve iltihap hücrelerinin toplanmasının inhibisyonu gibi bazı antienflamatuvar özellikler gözlenmiştir.

Kobay trakeasındaki *in vitro* çalışmalar; rasemik formoterolün ve bunun (R,R)- ve (S,S)-enantiomerlerinin, ileri derecede selektif beta₂-adrenoseptör agonistleri olduklarını göstermiştir. (R,R)-enantiomerden 800-1000 kat daha az potent olan (S,S)-enantiomeri, (R,R)-enantiomerin trakea düz kası üzerindeki aktivitesini etkilemez. Enantiomerlerden herhangi birinin rasemik karışıma tercih edilmesini gerektirecek herhangi bir farmakolojik neden yoktur.

İnsanda inhale edilen alerjenlerin, egzersizin, soğuk hava, histamin veya metakolinin neden olduğu bronkospazmı önlemede formoterolün etkili olduğu gösterilmiştir.

Kuru toz inhaler ile günde iki defa 12 mikrogram ve günde iki defa 24 mikrogram dozlarda inhale edilen formoterolün, stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda hızlı etki ile bronkodilatasyon sağladığı, etkisinin en az 12 saat sürdüğü ve “Saint George Solunum Yolları Anketi” sonucuna göre yaşam kalitesi açısından kişisel faydayı beraberinde getirdiği gösterilmiştir. Formoterol, hastalığın geri dönüşlü komponenti üzerinde etkilidir.

Siklesonid

Siklesonidin vücuttaki glukokortikoid reseptörlerine bağlanma afinitesi düşüktür. Ağızdan inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid akciğer dokusuna ulaştıktan sonra enzim aracılığı ile esas metaboliti olan C21-des-metilpropionil-siklesonide (M1) dönüşür. Siklesonidin aktif metaboliti olan C21-des-metilpropionil-siklesonid güçlü lokal antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir.

Klinik etkinlik

Yapılan klinik çalışmalarda siklesonidin, yetişkinlerde 640 mikrogram dozlarda maksimal etkilerin gözlemlendiği aşırı duyarlı hastalardaki adenozin monofosfat ve metakoline bağlı havayolu duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise 7 gün süreyle siklesonid uygulanıp ardından inhale alerjen verilen grubun erken ve geç dönem havayolu reaksiyonlarında anlamlı azalma sağlandığı saptanmıştır. İn hale siklesonid tedavisinin hastaların akciğer sekresyonlarındaki inflamatuvar hücre (total eozinofil) ve inflamatuvar mediyatör artışını azalttığı da gösterilmiştir.

26 erişkin astımlı hastada yapılan kontrollü çalışmada 7 gün süreyle siklesonid tedavisinden sonraki plazma kortizol EAA (konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan) değerlerinin 24 saatlik takipleri yapılmıştır. Plasebo ile kıyaslamalı olan bu çalışmada siklesonidin 320, 640 ve 1280 mikrogram/gün gibi muhtelif dozları plazma kortizol düzeyinin 24 saatlik ortalamalarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüğe sebep olmadığı gibi doza bağımlı bir etki de gözlenmemiştir.

164 adet erişkin erkek ve kadın astımlı hastanın katıldığı bir klinik çalışmada siklesonid 12 hafta süreyle 320 ya da 640 mikrogram/gün dozunda uygulanmıştır. 12. haftanın sonunda hastalara 1 ya da 250 mikrogram kosintropin uygulanmış ve plasebo kullanan gruba kıyasla plazma kortizol düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Erişkin ve ergenlerde 12 hafta süren, çift kör ve plasebo kontrollü birçok çalışmada siklesonid ile tedavinin hastaların akciğer fonksiyonlarında sağladığı düzelme ölçülen FEV₁ ve doruk ekspiryum akım hızı değerleri ile gösterilmiş olup astım semptomlarının kontrolündeki gelişmenin yanı sıra hastaların inhale beta-₂ agonist ihtiyacında azalma sağlamıştır.

Daha önce günde 500-1000 mikrogram flutikazon propiyonat veya eşdeğeri verilen 680 şiddetli, 12 yaş ve üzeri astım hastası ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 160 veya 640 mikrogram siklesonid tedavisi sırasında hastaların sırasıyla %87,3 ve %93,3'ünde alevlenme görülmemiştir. 12 haftalık çalışmanın sonuçları, ilk günden sonra, 160 mikrogram/gün ve 640 mikrogram/gün siklesonid doz uygulamaları arasında alevlenme açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark göstermiştir: 160 mikrogram/gün verilen 339 hastanın 43'ünde (%12,7) ve 640 mikrogram/gün verilen 341 hastanın 23'ünde (%6,7) alevlenme görülmüştür (Risk oranı: 0,523; p:0,0134). Her iki doz, 12 hafta boyunca FEV₁ değerleri ile karşılaştırılmıştır. 160 veya 640 mikrogram/gün siklesonid ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %3,8 ve %5'inde tedaviye bağlı istenmeyen etki gözlenmiştir. Şiddetli astım hastalarında yapılan 160, 320 ve 640 mikrogram/gün dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Formoterol

FORLEX'in içeriğindeki formoterolün terapötik doz aralığı günde iki kez 12-24 mikrogramdır. Formoterolün plazma farmakokinetiği verileri sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve KOAH hastalarında terapötik dozların inhale edilmesi ile derlenmiştir. İdrarda saptanan ve sistemik maruziyetin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan değişime uğramamış formoterol düzeyleriyle, plazmadaki ilaç farmakokinetiği verileri arasında korelasyon vardır. İdrar ve plazma için hesaplanan eliminasyon yarı ömürleri birbirine yakındır.

Siklesonid

Farmakokinetik karakterizasyon çoğunlukla M1 üzerinden yapılmıştır.

Emilim:

Formoterol

Astım hastalarında basınçlı inhalasyon solüsyonu şeklinde 12 mcg formoterol dozu uygulamasını takiben emilim hem hızlı hem de yaygın olmuştur ve pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 15 dakika sonra ulaşılmıştır. Bu süre, kuru toz inhaleri ile formoterol uygulamasında gözlenen süreden daha kısadır. Bir formoterol formülasyonundan diğerine geçiş yapılırken, emilim hızı göz önünde bulundurulmalıdır.

12 hafta boyunca günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen KOAH hastalarında inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6 saat sonraki ortalama plazma formoterol konsantrasyonları; sırasıyla 11.5-25.7 ve 23.3-50.3 pmol/l arasında değişmiştir.

Formoterolün ve/veya (R,R) ve (S,S) enantiomerlerinin kümülatif üriner itrahını araştıran çalışmalar, dolaşımdaki formoterol miktarının inhale edilen doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (12- 96 mikrogram).

12 hafta süreyle günde 2 defa 12 mikrogram veya 24 mikrogram inhalasyonundan sonra idrarla atılan, değişikliğe uğramamış formoterol düzeyleri, astım hastalarında %63 ve %73 (ilk dozla son doz karşılaştırıldığında), KOAH hastalarında %19 ve %38 arasında değişen oranlarda yükselmiştir. Bu veriler, tekrarlanan dozlarda kullanılan formoterolün plazmada sınırlı olarak biriktiği izlenimini vermektedir. Tekrarlayan dozlardan sonra enantiomerlerden birinin, diğerinden daha fazla biriktiğine tanık olunmamıştır.

İnhale edilen diğer ilaçlar için bildirildiği üzere inhaler aracılığıyla kullanılan formoterol dozunun çok büyük bölümü yutulmakta ve daha sonra gastrointestinal kanaldan emilmektedir. ³H ile işaretlenmiş 80 mikrogram formoterolün, iki gönüllüye oral olarak verilmesinin ardından dozun en az %65'i emilmiştir.

Siklesonid

Radyoizotop ile işaretlenmiş siklesonid kullanarak yapılan oral ve intravenöz uygulamalarda oral emiliminin az olduğu (%24,5) gösterilmiştir. Siklesonid ve aktif metabolitinin oral biyoyararlanımları ihmal edilebilir düzeydedir (siklesonid < %0.5; metabolit < %1). γ -sintigrafî yöntemi ile yapılan bir ölçüm ile sağlıklı gönüllülerin akciğer dokusundaki birikiminin alınan dozun %52'si oranında olduğu gösterilmiştir. Siklesonidin ölçülü doz inhalasyon uygulaması sonrasında aktif metabolitinin sistemik biyoyararlanımı %50'nin üzerindedir. Aktif metabolitin oral biyoyararlanımının %1'in altında olması nedeniyle inhale edilen siklesonidin ağızdan yutulan kısmının sistemik emilime herhangi bir katkısı yoktur.

Dağılım:

Formoterol

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür. Bunun önemli bir kısmı (%34) insan serum albüminine bağlanır. Terapötik dozlar ile erişilen konsantrasyon aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Siklesonid

Sağlıklı gönüllülere intravenöz yoldan uygulanan siklesonidin başlangıç dağılım aşamasının hızlı olduğu saptanmıştır; bu durum, ilacın yüksek lipofilik özelliğiyle de uyumludur. Dağılım hacminin ortalama değeri 2.9 L/kg'dir. Siklesonidin total serum klerensi ilacın hepatik ekstraksiyonunun yüksek olduğuna işaret etmektedir (ortalama 2.0 L/sa/kg). Siklesonid ve aktif metaboliti neredeyse tamamen plazma proteinlerine bağlanmaktadır (%98-99).

Biyotransformasyon:

Formoterol

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjügasyonu ve ardından yine sülfat konjügasyonunun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunda (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunda (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzimin katalizör rolünü oynuyor olması; formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

Siklesonid

Siklesonid, akciğer dokusunda esteraz enzimleri aracılığıyla hidrolize edilerek biyolojik aktif metabolitine dönüştürülür. İnsan karaciğer mikrozomlarında uğradığı daha ileri metabolizma aşamaları enzimolojik olarak incelendiğinde, bu bileşiğin de daha sonra CYP3A4 tarafından katalizlenen inaktif hidroksillenmiş metabolitlere dönüştüğü saptanmıştır. Akciğerde ayrıca aktif metabolite ait reversibl lipofilik yağ asidi ester bileşiklerinin varlığı da saptanmıştır.

Eliminasyon:

Formoterol

12 hafta boyunca günde 2 defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumaratla tedavi edilen astım ve KOAH hastalarında, verilen dozun sırasıyla yaklaşık %10'u ve %7'si değişikliğe uğramamış olarak idrarda saptanmıştır. İdrardaki, değişikliğe uğramamış formoterolün; 12-120 mikrogram arasında değişen tek dozların verildiği sağlıklı gönüllülerdeki ve tek ve tekrarlanan dozlar kullanan astım hastalarındaki %40'ının (R,R), %60'ının (S,S)-enantiomeri olduğu görülmüştür.

İlaç ve metabolitleri vücuttan tamamen atılırlar; bir oral dozun yaklaşık 2/3'si idrarla ve 1/3'i feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klerensi 150 ml/dakika'dır.

Sağlıklı gönüllülerde 120 mikrogram tek doz formoterol fumarat inhalasyonundan sonra, idrarla atılma oranlarından hesaplanan, plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü, formoterolde 10 saat; (R,R) ve (S,S)- enantiomerlerinde ise sırasıyla 13.9 ve 12.3 saat ölçülmüştür.

Siklesonid

Oral ve intravenöz uygulama sonrasında siklesonidin vücuttan esasen dışkı ile (%67) atıldığı ve atılımdaki esas yolun safra sistemi olduğu gösterilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Formoterol

Oral olarak uygulanan 20-300 mcg doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Siklesonid

Farmakokinetiği lineerdir. Önerilen tedavi dozlarında; sistemik maruziyeti dozla orantılı artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Formoterol

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Formoterolün karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Formoterolün yaşlı hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Cinsiyet:

Formoterol farmakokinetiği, hastaların kilosuna göre düzeltildikten sonra, erkeklerle kadınlar arasında, istatistiksel anlama sahip fark göstermemiştir.

Siklesonid

Böbrek yetmezliği:

Aktif metabolitin böbrek yoluyla atılımı söz konusu olmadığından, böbrek yetmezlikli hastalar ile çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonundaki azalma kortikosteroidlerin vücuttan atılımını etkileyebilir. Sirotik hastaların da katılmış olduğu bir çalışmada aktif metabolitin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geniş çaplı toplumsal çalışmalarda saptanan farmakokinetik özelliklerden yola çıkılarak, aktif metabolitin sistemik maruziyetinde yaş faktörünün etkisi bulunmadığı ortaya konmuştur.

Diğer:

Astımlı hastalar:

Siklesonidin hafif-orta düzeyde astım hastalarındaki farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde saptanmış olan değerlerden farklı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Formoterol

Mutajenisite:

Deneysel bitiş noktaları geniş bir alanı kapsayan mutajenik etki testleri yapılmış; hiç bir *in vitro* veya *in vivo* testte genotoksik etki bulunmamıştır.

Karsinojenisite:

Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki yıllık çalışmalarda, herhangi bir karsinojenik potansiyel görülmemiştir. Çok yüksek dozlarla muamele edilmiş erkek farelerde selim adrenal subkapsüller

hücre tümörleri görülme sıklığı hafifçe yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulgu, yüksek dozlarda dişi genital organındaki selim düz kas tümörlerinin ve her iki cinsiyette görülen karaciğer tümörlerinin görülme sıklığında artış şeklinde patolojik değişikliklerin olduğu ikinci bir fare çalışmasında görülmemiştir.

Çeşitli doz aralıklarında sıçanlarda yapılan iki çalışmada, mezovariyal leyomiyomlarda artış görülmüştür. Bu selim neoplazmalar sıçanların beta₂-adrenerjik ilaçların yüksek dozları ile uzun süreli tedavisinde genellikle görülürler. Over kistleri ve selim granuloza/tekal hücreli tümörlerde de artış görülmüştür; beta-agonistlerin sıçanlarda overlere, çok muhtemelen kemiricilere has olan etkileri olduğu bilinmektedir. Daha yüksek dozların kullanıldığı birinci çalışmada bildirilen diğer birkaç tip tümör, kontrol grubundakilere benzer sıklıkta görülmüş ve daha düşük doz kullanılan çalışmalarda görülmemiştir.

Tümör sıklıklarının hiçbiri ikinci çalışmada kullanılan en düşük doz (insanlarda formoterolün tavsiye edilen maksimum dozundan beklenenden 10 kat daha yüksek sistemik düzeye yol açan bir doz)'da istatistiksel olarak anlamlı bir dereceye yükselmemiştir.

Bu bulgulara ve mutajenik potansiyelinin olmamasına dayanarak, formoterolün terapötik dozlarda kullanımının karsinojenik bir riski olmadığı hükmüne varılmıştır.

Siklesonid

Güvenilirlik farmakolojisi, kronik toksisite, genotoksisite ile karsinojenik potansiyel gibi geleneksel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler, siklesonid kullanımının insan için hiçbir özel tehlikesi olmadığını ortaya çıkartmıştır.

Üreme toksisitesi için yapılan hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin yarık damak, iskelet malformasyonları gibi etkilerine rastlanmıştır. Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen dozlarda oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

Köpekler ile yapılan 12 ay süren iki çalışmada, en yüksek dozların yumurtalıklar üzerinde tedaviye bağlı etkiler (atropi) oluşturduğu gözlenmiştir. Bu etkiler, 160 mikrogramlık günlük dozun 5,27-8,34 katının sistemik maruziyeti sonucu meydana gelmiştir. Bu bulguların insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

Diğer glukokortikoid türevleri ile yapılan hayvan çalışmalarında gebelik sırasında ve farmakolojik dozlardaki kullanımlarında glukokortikoidlerin intrauterin büyüme geriliği, erişkinlikte karşılaşılan kalp-damar ve/veya metabolik hastalık ile glukokortikoid reseptör yoğunluğunda değişim, nörotransmitter üretimi ve davranış bozukluğu gibi riskleri arttırabildiği gösterilmiştir. Bu verilerin insanlara inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid ile ilintisi hakkında bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dehidrat alkol

Oleik asit

HFA-134a

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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 niteliği ve içeriği

FORLEX 6/200 mcg İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol, 120 dozluk aerosol tüplerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

253/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ