

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DULAMON 200 mcg/5 mcg basınçlı inhalasyon, süspansiyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Hastaya ulaşan her doz:

#### Etkin maddeler:

Mometazon furoat .....200 mcg

Formoterol fumarat dihidrat .....5 mcg

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon, süspansiyon.

Ölçüm valfli alüminyum tüp içerisinde aerosol inhaler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DULAMON,

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DULAMON, her gün günde iki kez (sabah ve akşam) iki inhalasyon olarak uygulanmalıdır.

DULAMON için önerilen başlangıç dozu daha önceki astım tedavisine bağlıdır.

| DULAMON için önerilen başlangıç dozu |   |                              |
|--------------------------------------|---|------------------------------|
| Önceki Tedavi                        | Önerilen doz  | Önerilen maksimum günlük doz |
| Orta doz inhale kortikosteroid       | Günde iki kez iki inhalasyon<br>Mometazon furoat 100 mcg/formoterol fumarat 5 mcg | 400/20 mcg                   |
| Yüksek doz inhale kortikosteroid     | Günde iki kez iki inhalasyon<br>DULAMON 200 mcg/5 mcg                             | 800/20 mcg                   |

Önerilen maksimum günlük doz günde iki kez (sabah ve akşam) iki inhalasyon DULAMON 200 mcg/5 mcg'dir.

Bazı hastaların yüksek doz formoterol kullanımı ile advers etki yaşama ihtimali daha fazla olduğundan, DULAMON günde iki kez iki inhalasyondan fazla kullanılmamalıdır. Doz uygulama aralıklarında semptomlar ortaya çıkarsa, hemen rahatlamanın sağlanabilmesi için, kısa etkili bir inhale beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmalıdır.

DULAMON akut bronkospazmın rahatlatılması için endike değildir.

DULAMON düşük veya orta doz inhaler kortikosteroid ile astım kontrolünün tam olarak sağlandığı hastalarda kullanımı endike değildir.

Daha önceden etkili olan DULAMON dozu astım kontrolünü sağlamada yetersiz kalıyorsa, tedavi rejimi yeniden gözden geçirilmeli ve ek tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır (örneğin mometazon furoat 100 mcg/formoterol fumarat 5 mcg dozunun, DULAMON 200 mcg/5mcg dozu ile değiştirilmesi, tedaviye ilave inhale kortikosteroid eklenmesi veya oral kortikosteroide başlanması gibi).

Maksimum yarar, tedavi başlangıcından 1 hafta veya daha uzun bir süre sonraya kadar elde edilemeyebilir. Her bir hastada semptomlardaki rahatlamamanın başlama zamanında ve semptomların rahatlama derecesinde farklılık gözlenebilir. 2 haftalık tedaviye yeterli oranda cevap vermeyen 12 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek dozlar ile ilave astım kontrolü sağlanabilir.

#### **Uygulama şekli:**

DULAMON, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon spreyinin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir. İnhalasyon sırasında hastalar tercihen oturmalı veya ayakta durmalıdır. İnhalasyon spreyi dik konumda kullanım için tasarlanmıştır.

İnhalasyon spreyinin doğru kullanımı için aşağıda verilen kurallar dikkatle izlenmelidir.

#### **İnhalasyon spreyinin kullanım talimatı**

İnhalasyon spreyinin test edilmesi:



(Resim 1)

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 spreyi kullanılacağı zaman oturulmalı veya ayakta dik durulmalıdır.

1. Resim 1’de gösterildiği gibi ağızlık kapağı çıkartılmalıdır. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içi ve dışı kontrol edilmelidir.
2. İnhalasyon spreyi her kullanımdan önce iyice çalkalanmalıdır.



3. İnhalasyon spreyi başparmağı ağızlığın altında, inhalasyon spreyinin tabanında olacak şekilde dik tutulmalıdır.



4. Ağızlık dişlerin arasına koyulmalı ve dudaklar sıkıca kapatılmalıdır.



5. Ağızdan yavaş ve derin nefes alınmalı ve aynı anda bir puf doz boşaltmak için inhalasyon spreyinin üst kısmına basılmalıdır.



6. Nefes yaklaşık 10 saniye veya nefesin rahatça tutulabileceği süre kadar tutulmalı ve ağızlık ağızdan çıkarılıp parmak inhalasyon spreyinin üst kısmından çekilmelidir. Sonra yavaşça ağızdan nefes verilmelidir. İnhalerin içine nefes vermekten kaçınılmalıdır.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika beklenmeli ve sonra 2-6. basamaklar tekrarlanmalıdır.
8. Daha sonra, ağız su ile çalkalanmalı ve tükürülmelidir. Bunu yapmak ağızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.
9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağı hemen kapatılmalıdır. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağı diğer yöne çevrilmelidir. Çok fazla güç uygulanmamalıdır.

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 spreyi haftada en az bir kez temizlenmelidir.

1. Ağızlık kapağı çıkarılmalıdır.
2. Tüp plastik gövdeden çıkarılmamalıdır.
3. Kuru bir bez veya kumaş ile ağızlığın içini ve dışını ve plastik gövde silinmelidir.
4. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirilmelidir. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulanmamalıdır.

Dikkat!

İnhalasyon spreyi göze sıkılmamalıdır. Yanlışlıkla sıkılırsa gözler suyla yıkanmalı, kızarıklık veya iritasyon oluşursa doktora başvurulmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun böbrek yetmezliği olan hastalarda özel kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliğinin şiddeti ile ilişkili olarak DULAMON'un içeriğindeki mometazon furoat konsantrasyonları artabilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşından küçük çocuklarda formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmadığından, DULAMON 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyonda DULAMON için doz ayarlanması gerekli değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DULAMON,

- Formoterol fumarata, mometazon furoata veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Status astmatikus veya astımın yoğun tedbir gerektiren diğer akut epizodlarının tedavisinde kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**DULAMON'un etkin maddelerinden biri olan formoterol gibi uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler (LABA) astımla ilişkili ölüm riskini artırır. Mevcut veriler, eş zamanlı olarak inhale kortikosteroid veya uzun süreli astım kontrolü sağlayan diğer ilaçların kullanımın, LABA'ların neden olduğu astımla ilişkili ölüm riskinde artışı azaltıp azaltmayacağını belirlemesi için yeterli değildir. Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler, LABA'ların pediyatrik ve adolesan hastalarda astımla ilişkili hospitalizasyonu arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle, astım hastaları tedavi edileceği zaman DULAMON sadece, astım kontrolü inhale kortikosteroid gibi uzun süreli astım kontrolünü sağlayan ilaçlar ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda veya hastalığın şiddeti nedeniyle tedaviye hem inhale kortikosteroid hem de LABA ile başlanması gerektiği durumlarda reçete edilmelidir. Astım kontrolü sağlandığında, hasta düzenli aralıklarla değerlendirilmeli ve astım kontrolünün kaybedilmemesine dikkat edilerek tedavi gözden geçirilmeli (örneğin DULAMON sonlandırılmalı) ve inhale kortikosteroid gibi uzun süreli astım kontrolü sağlayan ilaçlar ile hastanın tedaviye devamı sağlanmalıdır. Düşük veya orta doz inhale kortikosteroidler ile astımı yeterli oranda kontrol edilen hastalarda DULAMON kullanılmamalıdır.**

Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir çalışma, olağan astım tedavisine salmeterol eklenen hastalarda astımla ilişkili ölümlerde artış olduğunu göstermiştir (28 hafta süresince salmeterol tedavisi gören 13,176 hastadan 13'ü hayatını kaybederken, plasebo alan 13,179 hastadan 3'ü hayatını kaybetmiştir). Bu bulgunun DULAMON'un etkin maddelerinden biri olan formoterolün de dahil olduğu LABA'ların bir sınıf etkisi olduğu

düşünülmektedir. Formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonu kullanımının, astımla ilişkili ölüm oranını arttırıp arttırmadığını belirleyecek herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Formoterol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında formoterol alan hastalarda ciddi astım alevlenme insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

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

DULAMON, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

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

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

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

#### **Hastalığın kötüleşmesi ve akut epizodlar:**

Astımın hızlı bir şekilde kötüleştiği veya potansiyel olarak hayatı tehdit eden epizodları olan hastalarda DULAMON ile tedaviye başlanmamalıdır. Akut olarak kötüleşen astımı olan hastalarda formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonunun kullanımı ile ilgili çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle, böyle bir durumda DULAMON tedavisine başlamak uygun değildir.

İnhale, kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonistlerin kullanımının artması, astımın kötüleştiğini göstermektedir. Böyle bir durumda, tedavi rejiminin yeniden gözden geçirilmesi ve ek tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulması gereklidir (örneğin mometazon furoat 100 mcg/formoterol fumarat 5 mcg dozunun, DULAMON 200 mcg/5 mcg dozu ile değiştirilmesi, tedaviye ilave inhale kortikosteroid eklenmesi veya oral kortikosteroide başlanması gibi). Hastalar DULAMON'u günde iki kez (sabah ve akşam) iki inhalasyondan fazla kullanmamalıdır.

DULAMON, akut semptomların rahatlatılmasında (örneğin, bronkospazmın akut epizodlarının rahatlatılmasında kurtarıcı tedavi olarak) endike değildir. Nefes darlığı gibi akut semptomların rahatlatılması için inhale, kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmalıdır. Hekimler DULAMON tedavisini reçete edeceği zaman, günde 2 kez (sabah ve akşam) düzenli

DULAMON kullanımı ile birlikte, akut semptomların tedavisi için inhale kısa etkili bir beta2-agonist de (örneğin albuterol) reçete etmelidir.

DULAMON tedavisi başlatıldığında, hastalar düzenli olarak kullandıkları oral veya inhale, kısa etkili beta2-agonistlerin (örneğin günde 4 kez) düzenli kullanımlarını sonlandırmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

### **Yüksek dozlarda DULAMON kullanımı ve diğer uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonistler ile birlikte kullanım:**

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik ajanları içeren diğer inhale ilaçlarda olduğu gibi, doz aşımı meydana gelebileceğinden DULAMON önerilenden daha sık, daha yüksek dozlarda veya uzun-etkili beta<sub>2</sub>-agonist içeren diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır. İn hale semptomimetik ilaçların aşırı kullanımına bağlı olarak, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkiler ve ölümler bildirilmiştir. DULAMON kullanan hastalar, egzersizle indüklenen bronkospazmın önlenmesini veya astım tedavisini de içeren herhangi bir nedenden dolayı, ilave uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist (örneğin salmeterol, formoterol fumarat, arformoterol tartarat) içeren ilaçlar kullanmamalıdır.

### **Oral kandidiyazis:**

Klinik çalışmalarda, formoterol fumarat ve mometazon furoat kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların ağız ve yutaklarında *Candida albicans*'ın neden olduğu lokalize enfeksiyon gelişimi meydana gelmiştir. Eğer ağız ve yutakta kandidiyazis (*Candida albicans* enfeksiyonu) gelişirse, hastalar DULAMON tedavisine devam ederken uygun lokal veya sistemik (örneğin oral) bir antifungal ilaçla tedavi edilmelidir. Ancak, bazen DULAMON tedavisine ara verilmesi gerekebilir. Hastalar, DULAMON inhalasyonunun ardından ağızlarını su ile çalkalamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

### **Bağışıklık sisteminin baskılanması:**

Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar ile tedavi edilen hastalar, enfeksiyonlara sağlıklı bireylerden daha fazla duyarlıdırlar. Örneğin suçiçeği ve kızamık, kortikosteroid almakta olan duyarlı çocuklar veya erişkinlerde daha ağır seyredebilir, hatta ölümcül olabilir. Bu hastalıkları geçirmemiş ya da uygun şekilde bağışıklık kazanmamış olan bu tür çocuklar ya da erişkinler suçiçeği ve kızamık geçirmekte olan kişilerle temastan kaçınılmalıdırlar. Kortikosteroidin uygulama yolunun, uygulama süresinin, dozunun, yaygın enfeksiyon gelişme riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Aynı zamanda, daha önceden kullanılan kortikosteroid tedavisinin ve/veya altta yatan hastalığın yaygın enfeksiyon gelişme riskine katkısı da bilinmemektedir. Suçiçeği geçirmekte olan kişilerle temas durumunda *Varicella zoster* immünoglobulin (VZIG) ile ya da toplanmış (pooled) intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile profilaksi endike olabilir. Kızamık geçirmekte olan kişilerle temas durumunda toplanmış (pooled) intramüsküler immünoglobulin (IG) ile profilaksi endike olabilir. Hastada suçiçeği gözlenirse antiviral ajanlarla tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

DULAMON, solunum yolunda aktif ya da pasif akciğer tüberkülozu, tedavi edilmemiş sistemik fungal, bakteriyel, viral veya parazitik enfeksiyonu; veya oküler *Herpes simplex* enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastaların DULAMON tedavisine geçirilmesi:**

Sistemik yoldan etkili kortikosteroidlerden DULAMON tedavisine geçilen hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır, çünkü astımlı hastalarda sistemik kortikosteroidlerden, sistemik varlığı daha az olan inhale kortikosteroidlere geçiş sırasında ve sonrasında, adrenal yetersizliğe bağlı ölümler meydana gelmiştir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aksı işlevinin düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekir.

Daha önceden 20 mg veya daha fazla dozlarda prednizon tedavisi (veya eşdeğeri) görmüş olan hastalar, sistemik kortikosteroid tedavisi sonlandırılırken çok daha fazla duyarlı olabilirler. HPA aksı işlevinin baskılandığı bu süreç sırasında, hastalar travma, ameliyat veya enfeksiyon (özellikle gastroenterit) veya şiddetli elektrolit kaybı ile ilişkili olan diğer durumlara maruz kaldığında, hastalarda adrenal yetmezlik bulgu ve semptomları gözlenebilir. DULAMON bu epizodlar sırasında astım semptomlarının kontrolünü iyileştirebilir, ancak önerilen dozlarda uygulandığında, sistemik olarak uygulanan kortikosteroidten daha düşük miktarda kortikosteroid içerir ve bu miktar acil durumlar ile başa çıkmada gerekli olan mineralokortikoid etkiyi sağlamaz.

Sistemik kortikosteroidlerin kullanımının durdurulduğu hastalar, stres ya da şiddetli astım atağı dönemlerinde oral kortikosteroid tedavisine (yüksek dozlarda) hemen tekrar başlamaları ve daha fazla bilgi almak için hekimlerine başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu hastalar, stres ya da şiddetli astım atağı dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid kullanmalarının gerekli olduğunu belirten uyarı/bilgi kartlarını taşımaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Sistemik kortikosteroidlere ihtiyaç duyan hastalar DULAMON tedavisine geçirildikten sonra, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı yavaş bir şekilde kesilmelidir. Hastaların akciğer fonksiyonu (FEV<sub>1</sub> veya PEF), beta-agonist kullanımı ve astım semptomları, sistemik kortikosteroidlerin kullanımının durdurulduğu sırada dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir. Astım bulguları ve semptomlarının monitörize edilmesine ek olarak, hastalar yorgunluk, bitkinlik, kuvvetsizlik, mide bulantısı, kusma ve hipotansiyon gibi adrenal yetmezlik bulgu ve belirtileri bakımından gözlenmelidir.

Hastaların sistemik kortikosteroid tedavisinden DULAMON tedavisine geçirilmesi, daha önceden sistemik kortikosteroid tedavisi ile kontrol edilen rinit, konjunktivit, egzema, artrit ve eozinofilik durumlar gibi alerjik reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Oral kortikosteroidlerin kullanımının durdurulması sırasında bazı hastalarda, akciğer fonksiyonlarının korunmasına ve hatta daha da iyileşmesine rağmen, eklem ve/veya kas

ağrısı, bitkinlik/yorgunluk ve depresyon gibi sistemik kortikosteroid çekilme semptomları ortaya çıkabilir.

### **Hiperkortisizm ve adrenal süpresyon:**

İnhale kortikosteroidlerin sistemik absorpsiyonlarının olması ihtimali nedeni ile DULAMON kullanan hastalar sistemik kortikosteroid etkileri açısından dikkatle gözlenmelidir.

DULAMON'un bileşenlerinden biri olan mometazon furoat ile özellikle uzun süre önerilenden daha yüksek dozlarda tedavi edilen bazı hastalarda, adrenokortikal süpresyon (adrenal krizi içeren) veya ek sistemik kortikosteroidlere ihtiyaç duyulan stres veya elektif cerrahi dönemlerinde hiperkortisizm gibi sistemik kortikosteroid etkilerinin meydana gelmesi olasıdır. Bu gibi durumlarda DULAMON'un dozu yavaş bir şekilde azaltılmalıdır.

### **Güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile ilaç etkileşimleri:**

DULAMON'un bileşenlerinden biri olan mometazon furoatın sistemik maruziyetinde artış ile ilişkili advers etkiler meydana gelebileceğinden, ketokonazol ve diğer güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örn, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir, telitromisin) ile DULAMON'un eş zamanlı kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

### **Paradoksikal bronkospazm ve üst solunum yolu semptomları:**

DULAMON inhalasyonunun ardından, hayatı tehdit edici derecede olabilen, hırıltıda ani bir artışla birlikte inhalasyon ile indüklenen bronkospazm gözlenebilir. İnhalasyon ile indüklenen bronkospazm meydana gelirse, hasta hemen inhale kısa etkili bir bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. Bu durumda, DULAMON tedavisi derhal sonlandırılmalı ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

### **Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları:**

DULAMON uygulamasından sonra ürtiker, ciltte kızarıklık, alerjik dermatit ve bronkospazm gibi ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir.

### **Kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi üzerine etkiler:**

Tirotoksikoz, feokromasitoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, idiopatik subvalvüler aort darlığı, şiddetli hipertansiyon, anevrizma veya iskemik kalp hastalığı, taşiaritmiler veya ciddi kalp yetmezliği gibi diğer ciddi kardiyovasküler rahatsızlıkları olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Beta-adrenerjiklerin aşırı uyarılması nöbetler, anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, kalp atım hızının dakikada 200'e ulaştığı taşikardi, aritmiler, sinirlilik, baş ağrısı, tremor, palpitasyon, mide bulantısı, baş dönmesi, kırgınlık, yorgunluk ve insomnia ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle DULAMON, özellikle koroner yetmezlik, kardiyak aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda ve hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

DULAMON'un bileşenlerinden biri olan formoterol fumarat, kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri ile ölçülen klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere ve/veya semptomlara neden olabilir. Bu etkiler, formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun önerilen dozlarının uygulanmasının ardından yaygın olmamakla birlikte meydana geldiği takdirde, tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir. Ek olarak, beta-agonistlerin T dalgası düzleşmesi, QTc aralığında uzama ve ST segment depresyonu gibi elektrokardiyogram (EKG) değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. İnhalasyon semptomimetik ilaçların aşırı kullanımı ile ilişkili olarak ölümler bildirilmiştir.

Formoterol, QTc aralığının uzamasına neden olabilir. QTc aralığının uzaması olan ve QTc aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

**Kemik mineral yoğunluğunda azalma:**

DULAMON'un bileşenlerinden biri olan mometazon furoatın da dahil olduğu inhalasyon kortikosteroid içeren ilaçların uzun süre uygulanması ile kemik mineral yoğunluğunda azalmalar gözlenmiştir. Kemik mineral yoğunluğundaki küçük değişimler ile kırık oluşumu gibi etkiler arasındaki ilişkinin klinik önemi bilinmemektedir. Azalmış kemik mineral içeriği için önemli risk faktörleri taşıyan hastalar (örn, uzun süreli immobilizasyon, ailevi osteoporoz geçmişi ya da antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kemik yoğunluğunu azaltan ilaçların kronik kullanımı) monitörize edilmelidir ve standart tedavi yöntemleri ile tedavi edilmelidir.

**Büyüme üzerine etkiler:**

DULAMON dahil inhalasyon kortikosteroidler, pediatrik hastalarda büyüme hızında yavaşlamaya neden olabilir. DULAMON kullanan pediatrik hastaların büyümesi rutin olarak izlenmelidir. DULAMON dahil inhalasyon kortikosteroidlerin sistemik etkilerinin en aza indirilmesi için her bir hastanın dozu, etkin semptom kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmelidir.

**Glokom ve katarakt:**

DULAMON'un bileşenlerinden biri olan mometazon furoatın da dahil olduğu inhalasyon kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımını takiben glokom, intraoküler basınçta artış ve katarakt bildirilmiştir. Bu nedenle, görmesinde değişiklik olan ya da intraoküler basınç artışı, glokom ve/veya katarakt öyküsü olan hastaların sıkı bir şekilde monitörize edilmesi gereklidir.

**Eşlik eden durumlar:**

DULAMON gibi semptomimetik amin içeren ilaçlar, konvülsif bozukluğu, anevrizması, feokromositoması veya tirotoksikozu olan hastalarda ve semptomimetik aminlere aşırı derecede tepki veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İntravenöz olarak uygulanan beta2-agonist albuterol dozlarının, var olan diyabeti ve ketoasidozu şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

Halojenli bileşiklerle anestezi uygulanacak hastalar, anesteziden en az 12 saat önce ilacı bırakmalıdır.

**Hipokalemi ve hiperglisemi:**

Beta<sub>2</sub>-agonistler bazı hastalarda muhtemelen hücre içi yer değiştirme ile advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli olan hipokalemiye neden olabilir. Serum potasyumundaki azalma genellikle geçicidir, potasyum takviye tedavisi gerektirmez. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, çok sık olmamakla birlikte, önerilen dozlarda kan şekerinde ve/veya serum potasyumunda klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Bu nedenle serum potasyum düzeyleri izlenmelidir.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Yapılan klinik çalışmalarda formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonist ve intranasal kortikosteroidler gibi ilaçların eş zamanlı uygulaması, advers ilaç reaksiyonları sıklığında bir artışa neden olmamıştır. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile spesifik ilaçların eş zamanlı kullanımına yönelik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. DULAMON'un her bir bileşeni (formoterol fumarat ve mometazon furoat) ile yapılan spesifik ilaçlara yönelik klinik çalışmalarda gözlenen ilaç etkileşimlerinin, bu ilaçların DULAMON ile eş zamanlı kullanımı ile gözlenebilecek etkileşimleri yansıtmaması beklenmektedir.

**Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri:**

DULAMON'un bileşenlerinden biri olan mometazon dahil kortikosteroidlerin ana metabolizma yolu sitokrom P450 izoenzim 3A4 (CYP3A4) aracılığıylaadır. Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan ketokonazolün oral yolla uygulanmasının ardından, inhale edilen mometazon furoatın ortalama plazma konsantrasyonları artmıştır. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı uygulaması mometazon furoatın metabolizmasını engelleyebilir ve mometazon furoata sistemik maruziyeti arttırabilir. DULAMON'un ketokonazol ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri olduğu bilinen diğer ilaçlar (örn, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakonavir, telitromisin) ile eş zamanlı ve uzun süreli kullanımında dikkatli olunmalıdır.

**Adrenerjik ilaçlar:**

Herhangi bir yolla ek adrenerjik ilaçlar uygulanacağı zaman, dikkatli olunmalıdır. Çünkü adrenerjik ilaçlar DULAMON'un bileşenlerinden biri olan formoterolün farmakolojik olarak öngörülebilir sempatik etkilerini kuvvetlendirebilir.

**Ksantin türevleri:**

Ksantin türevlerinin (örneğin teofilin, aminofilin) DULAMON ile eş zamanlı kullanımı formoterolün hipokalemi etkisini kuvvetlendirebilir.

**Diüretikler:**

Diüretikler ile eş zamanlı kullanım adrenerjik agonistlerin olası hipokalemi etkisini kuvvetlendirebilir. Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (örn, kıvrım veya tiyazid diüretikleri) uygulamasından kaynaklanabilecek EKG değişimleri ve/veya hipokalemi, özellikle beta-agonistlerin önerilen dozları aşıldığında akut olarak kötüleşebilir. Bu etkilerin

linik olarak anlamlılığı bilinmemekle birlikte, potasyum tutucu olmayan diüretiklerin DULAMON ile eş zamanlı uygulanacağı zaman dikkatli olunması önerilmektedir.

**Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar:**

Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar veya QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda veya bu tür ilaçların bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde DULAMON kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır, çünkü DULAMON'un bileşenlerinden biri olan formoterolün kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri bu ilaçlar tarafından kuvvetlendirilebilir. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar (sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, arsenik trioksit, halofantrin, levometadil asetat, mezoridazin, tiyridazin, pimozid, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, dolasetron mesilat, meflokin, sertindol, dofetilid, sotalol, kinidin, klorpromazin, droperidol, pentamidin, probukol, takrolimus veya sisaprid), ventriküler aritmi riskinde artışa neden olur.

QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte uygulanan tedavinin, formoterol ile farmakodinamik bir etkileşime yol açabileceği ve olası ventriküler aritmi riskini arttırabileceği konusunda teorik bir risk vardır. Bu tür ilaçlara bazı antihistaminikler (örn., terfenadin, astemizol, mizolastin), bazı antiaritmikler (örneğin, kinidin, disopiramid, prokainamid), eritromisin ve trisiklik antidepresanlar örnek verilebilir.

Halojenli hidrokarbonlar ile eşzamanlı anestezi alan hastalarda artmış aritmi riski vardır.

**Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri:**

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri (beta-blokörler) ve formoterol eş zamanlı uygulandığında birbirlerinin etkisini inhibe edebilirler. Beta-blokörler, DULAMON'un bileşenlerinden biri olan formoterol gibi beta2-agonistlerin etkilerini bloke etmekle kalmaz, astım hastalarında şiddetli bronkospazma da neden olabilir. Bu nedenle, astım hastaları normal şartlarda beta blokörlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte, astımlı hastalarda miyokard infarktüsü sonrası profilaksi gibi belirli bazı durumlarda, beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımı dışında kabul edilebilir seçenekler olmayabilir. Bu durumda, dikkatli kullanılmaları gerekmele birlikte, kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanımı düşünülmelidir.

**Kardiyak glikozidleri:**

Kardiyak glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye eğilimi artırabilir.

**Antikolinerjikler:**

Antikolinerjik ilaçlar DULAMON'un bronkodilatör etkisini artırabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir 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 kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda, formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun, tek başına mometazon furoatın ya da tek başına formoterol fumaratın kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Farelerde, sıçanlarda ve/veya tavşanlarda mometazon furoat ve formoterol ile gerçekleştirilen deneysel hayvan üreme çalışmaları, mometazon furoat ve formoterolün teratojenik olduğu ve diğer gelişimsel toksik etkiler gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.

Diğer beta<sub>2</sub> adrenerjik uyarıcılar gibi formoterol de uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle doğum sürecini baskılayabilir. Bu nedenle doğumda fayda ve risk oranı dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Hamilelik sırasında kortikosteroid kullanan annelerin bebekleri hipoadrenalizm yönünden dikkatle gözlenmelidir.

DULAMON gerekli olmadıkça (anneye sağlaması beklenen yararları fetüse olan potansiyel riskten fazlaysa) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir, emziren kadınlarla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmaları formoterol fumaratın sütle atıldığını göstermektedir. Formoterol fumaratın ve mometazon furoatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte kortikosteroidler insan sütü ile atılmaktadır.

Formoterolün insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda anne sütünde küçük miktarlarda formoterol tespit edilmiştir. Emziren kadınlarda DULAMON uygulaması sadece anneye beklenen yararın çocuk için olası herhangi bir riskten daha büyük olduğu durumda düşünülmelidir.

Ancak birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, emziren bir anneye DULAMON verilirken dikkatli olunması gerekmektedir.

## Üreme yeteneği/Fertilite

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun üreme yeteneği/fertilite üzerine olan etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Formoterolle yapılan hayvan üreme çalışmaları, klinik kullanıma göre önemli ölçüde yüksek sistemik maruziyetlerde erkek sıçanların fertilitesinde bir miktar azalma olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları insanlarla ilişkili görünmemektedir.

Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında, 3 mg/kg doza kadar oral formoterol fumarat dozlarında fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1200 katı).

Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında, 15 mcg/kg dozlarına kadar subkutan olarak uygulanan mometazon furoat dozlarının fertilitede bozulmaya neden olmadığı gözlenmiştir (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 8 katı).

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun araç ve makine kullanımı üzerine etkilerinin gösterildiği çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte baş dönmesi, titreme veya benzer istenmeyen etkiler görüldüğünde araç ve makine kullanılmamalıdır.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Sistemik ve lokal kortikosteroid kullanımı ile *Candida albicans* enfeksiyonu, immünoşüpresyon, hiperkortisizm ve adrenal şüpresyon, kemik mineral yoğunluğunda azalma, pediyatrik hastalarda büyüme üzerine etkiler, glokom ve katarakt meydana gelebilir.

Aşağıda tanımlanmış güvenilirlik verileri; 12-26 hafta süresince ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna maruz kalmış 679 hasta ve bir yıl boyunca ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol/mometazon kombinasyonuna maruz kalmış 271 hastanın dahil edildiği, 12 yaş ve üzerindeki 1913 astımlı hastanın randomize edildiği 3 klinik çalışmaya dayanmaktadır. Ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu, plasebo ve aktif kontrollü iki çalışmada (sırasıyla n=781 ve n=728) ve uzun dönemli 52 haftalık bir güvenilirlik çalışmasında (n=404) değerlendirilmiştir. 12-26 haftalık klinik çalışmalarda, popülasyonun %41'i erkek, %59'u kadın, %73'ü Kafkas kökenli, %27'si Kafkas kökenli olmayan 12-84 yaş arasındaki bireylerden oluşmaktadır. Hastalar günde iki kez iki inhalasyon formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (ölçülü doz inhaler ile, 5/100 mcg veya 5/200 mcg), mometazon furoat (ölçülü doz inhaler ile, 100 mcg veya 200 mcg), formoterol fumarat (ölçülü doz inhaler ile, 5 mcg) veya plasebo almıştır. Uzun süreli 52 haftalık aktif komparatör güvenilirlik çalışmasında, popülasyonun %37'si erkek, %63'ü kadın, %47'si Kafkas kökenli, %53'ü Kafkas kökenli olmayan 12-75 yaş arası astımlı bireylerden oluşmaktadır. Hastalar günde iki kez iki inhalasyon formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (ölçülü doz inhaler ile, 5/100 mcg veya 5/200 mcg), veya aktif bir komparatör almışlardır.

12 yaş ve üzeri hastalarla gerçekleştirilen 12-26 haftalık iki çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, ölçülü doz inhaler ile günde iki kez iki inhalasyon; 5/100 mcg veya 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (sırasıyla n=424, n=255), 100 mcg veya 200 mcg mometazon furoat (sırasıyla n=192, n=240), 5 mcg formoterol fumarat (n=202) uygulamasıyla insidansı  $\geq$ %3 olan ve plasebodan daha sık gözlenen tedavi ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir.

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ( $\geq$ 1/10); yaygın ( $\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1000 ila <1/100); seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| MedDRA sistem organ sınıfı             | Advers reaksiyonlar   | Sıklık         |            |                      |
|--|---|----------------|------------|----------------------|
|  |   | Formoterol     | Mometazon  | Formoterol/Mometazon |
| <b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b> | Kandidiyazis  |                | Çok yaygın |                      |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b> | Anafilaktik reaksiyon   |                | Bilinmiyor | Bilinmiyor           |
|  | Anjiyoödem  | Çok seyrek     | Bilinmiyor | Bilinmiyor           |
|  | Şiddetli hipotansiyon   |                |            | Bilinmiyor           |
|  | Döküntü, kaşıntı dahil ani ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları | Çok seyrek     | Bilinmiyor | Bilinmiyor           |
|  | Hipotansiyon, egzantem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları           | Çok seyrek     |            |                      |
| <b>Endokrin hastalıkları</b>           | Adrenal baskılanma  |                | Bilinmiyor |                      |
|  | Ergenlerde büyüme geriliği  |                | Bilinmiyor |                      |
|  | Kemik mineral yoğunluğunda azalma                                     |                | Bilinmiyor |                      |
|  | Katarakt  |                | Bilinmiyor |                      |
|  | Glokom  |                | Bilinmiyor |                      |
| <b>Metabolizma ve beslenme</b>         | Hipokalemi  | Yaygın olmayan |            | Bilinmiyor           |

|   |  |                |            |            |
|---|--|----------------|------------|------------|
| <b>hastalıkları</b>                               | Hiperglisemi   | Yaygın olmayan |            | Bilinmiyor |
| <b>Psikiyatrik hastalıklar</b>                    | Ajitasyon  | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Anksiyete  | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Asabiyet   | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Uykusuzluk   | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Baş dönmesi  | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Tat alma duyusu bozuklukları   | Çok seyrek     |            |            |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>                 | Baş ağrısı   | Yaygın         | Yaygın     | Yaygın     |
|   | Titreme  | Yaygın         |            |            |
| <b>Kardiyak hastalıklar</b>                       | Atriyal fibrilasyon  | Yaygın olmayan |            | Bilinmiyor |
|   | Anjina pektoris  | Yaygın olmayan |            | Bilinmiyor |
|   | Ventriküler ekstrasistoller  | Bilinmiyor     |            | Bilinmiyor |
|   | Taşiaritmi   | Yaygın olmayan |            | Bilinmiyor |
|   | Palpitasyon  | Yaygın         | Bilinmiyor |            |
|   | Taşikardi  | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Periferik ödem   | Çok seyrek     |            |            |
|   | Kardiyak aritmiler, örn; supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Uzamış QTc aralığı   | Çok seyrek     |            |            |
| <b>Vasküler hastalıklar</b>                       | Kan basıncında değişiklikler   | Yaygın olmayan |            |            |
| <b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal</b> | Nazofarenjit   |                |            | Yaygın     |
|   | Sinüzit  |                |            | Yaygın     |
|   | Astımın şiddetlenmesi  | Yaygın olmayan | Bilinmiyor | Bilinmiyor |

|   |   |                |            |            |
|---|---|----------------|------------|------------|
| <b>hastalıklar</b>  | (öksürük, dispne, hırıltı ve bronkospazm dahil) |                |            |            |
|   | Astım atakları                                  | Bilinmiyor     |            |            |
|   | Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm        | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Boğaz irritasyonu                               | Yaygın olmayan |            |            |
|   | Öksürük   | Bilinmiyor     |            |            |
|   | Farenjit  |                | Yaygın     |            |
|   | Disfoni   |                | Yaygın     |            |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>                                 | Kusma   |                |            | Bilinmiyor |
|   | Bulantı   | Yaygın         |            |            |
|   | Dispepsi  |                | Bilinmiyor |            |
|   | Kilo artışı                                     |                | Bilinmiyor |            |
|   | Ağız ve boğaz kuruluğu                          |                | Bilinmiyor |            |
| <b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>                          | Deri döküntüsü                                  | Bilinmiyor     |            |            |
| <b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>     | Kas krampları                                   | Yaygın         |            |            |
|   | Miyalji   | Yaygın olmayan |            |            |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b> | Ateş  |                |            | Bilinmiyor |
|   | Yorgun hissetme                                 |                |            | Bilinmiyor |
|   | Ağrı  |                |            | Bilinmiyor |
| <b>Araştırmalar</b>   | Elektrokardiyogram da QT uzaması                |                |            | Bilinmiyor |
|   | Hipertansiyon dahil kan basıncında artış        | Bilinmiyor     |            | Bilinmiyor |

Klinik çalışmalarda oral kandidiyazis insidansı 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda %0,7, 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda %0,8 ve plasebo uygulanan hastalarda ise %0,5 olarak bulunmuştur.

5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=141), 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=130) veya aktif bir komparatör (n=133) uygulanan 12 yaş ve üzeri hastalarla gerçekleştirilen 52 haftalık uzun süreli güvenilirlik çalışmasından elde edilen güvenilirlik verileri, 12-26 haftalık kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerle benzer bulunmuştur. Çalışmalarda astımla ilişkili ölüm gözlenmemiştir. Disfoni, uzun süreli tedavi çalışmasında daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda 7/141 [%5] ve 5 /200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanan hastalarda 5/130 [%3,8]). Biyokimyasal ve hematolojik verilerde veya EKG’de klinik olarak anlamlı değişimler gözlenmemiştir.

#### 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**

Belirtiler ve semptomlar

Formoterol fumarat

Formoterolün aşırı dozuna bağlı olarak genel beta adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir. Bunlar; anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, kalp atım hızının dakikada 200’e vardığı taşikardi, aritmiler, uzamış QTc aralığı, sinirlilik, baş ağrısı, titreme, nöbetler, kas krampları, ağız kuruluğu, palpitasyon, mide bulantısı, baş dönmesi, yorgunluk, kırıklık, hipokalemi, hiperglisemi ve insomnia. Metabolik asidoz da meydana gelebilir. Kalp durması veya ölüm aşırı doz formoterol uygulanması ile ilişkilendirilebilir.

Sıçanlarda formoterol fumaratın minimum akut letal inhalasyon dozu 156 mg/kg’dır (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 63.000 katı).

Mometazon furoat

Kronik aşırı doz, hiperkortisizm bulguları ve belirtileri ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4). Mometazon furoatın 8000 mcg’ye kadar olan tek doz oral dozları sağlıklı gönüllü bireylerde advers etki gelişimine neden olmamıştır.

Tedavi

Aşırı doz tedavisi, uygun bir semptomatik ve/veya destekleyici bir tedavinin başlatılması ile birlikte DULAMON tedavisinin sonlandırılmasını içerir. Uygun bir kardiyoselektif beta-reseptör blokör kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır ancak böyle bir tedavinin bronkospazma neden olabileceği akıldan tutulmalıdır. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun aşırı dozda kullanımında diyalizin yararlı olabileceğini gösteren yeterli veri mevcut değildir. Aşırı doz durumlarında kardiyak monitörizasyon önerilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjiklerin kortikosteroidler veya diğer ilaçlar ile birlikte kombinasyonu, antikolinergikler hariç

ATC kodu: R03AK09

#### Etki mekanizması

DULAMON, hem formoterol fumarat hem de mometazon furoat içermektedir. DULAMON, astımın klinik, fizyolojik ve enflamatuvar belirtilerinin üzerinde farklı etkilere sahip olan iki farklı sınıfa ait (selektif uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonisti ve sentetik bir kortikosteroid) ilacın özelliklerini taşımaktadır.

#### Formoterol fumarat

Formoterol fumarat, uzun etkili selektif beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonistidir (beta<sub>2</sub>-agonist). İn hale formoterol fumarat, akciğerde bronkodilatör olarak lokal etki göstermektedir. *In vitro* çalışmalar formoterolün beta<sub>1</sub>-reseptörlerine göre beta<sub>2</sub>-reseptörlerinde 200 kat daha fazla agonist aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Beta<sub>2</sub>-reseptörler bronşiyal düz kaslarda, adrenerjik beta<sub>1</sub>-reseptörler kalpte baskın adrenerjik reseptörler olmasına rağmen, beta<sub>2</sub>-reseptörler aynı zamanda insan kalbinde bulunan tüm beta-adrenerjik reseptörlerin %10'u-%50'sini oluşturmaktadır. Bu reseptörlerin kesin fonksiyonu kanıtlanmamıştır ancak bu durum, oldukça selektif beta<sub>2</sub>-agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olabileceği ihtimalini yükseltmektedir.

Formoterol de dahil beta<sub>2</sub>-adrenoseptör agonist ilaçların farmakolojik etkileri en azından kısmen, adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenozin monofosfata (siklik AMP) dönüşümünü katalizleyen enzim olan intraselüler adenil siklazın uyarılmasına dayandırılabilir. Artan siklik AMP seviyeleri, bronşiyal düz kasın rahatlamasına ve hücrelerden, özellikle de mast hücrelerinden, ani aşırı duyarlılık mediatörlerinin salınımının engellenmesine neden olur.

*In vitro* testler formoterolün insan akciğerinden histamin ve lökotrienler gibi mast hücre mediatörlerinin salınımının inhibitörü olduğunu göstermektedir. Formoterol ayrıca, anestezi uygulanmış deneklerde histaminle indüklenen plazma albümin ekstrasvazyonunu ve hava yolu aşırı hassasiyeti olan köpeklerde alerjenle indüklenen eozinofil akımını engeller. *In vitro* ve hayvansal bulguların insanlarla bağlantısı bilinmemektedir.

#### Mometazon furoat

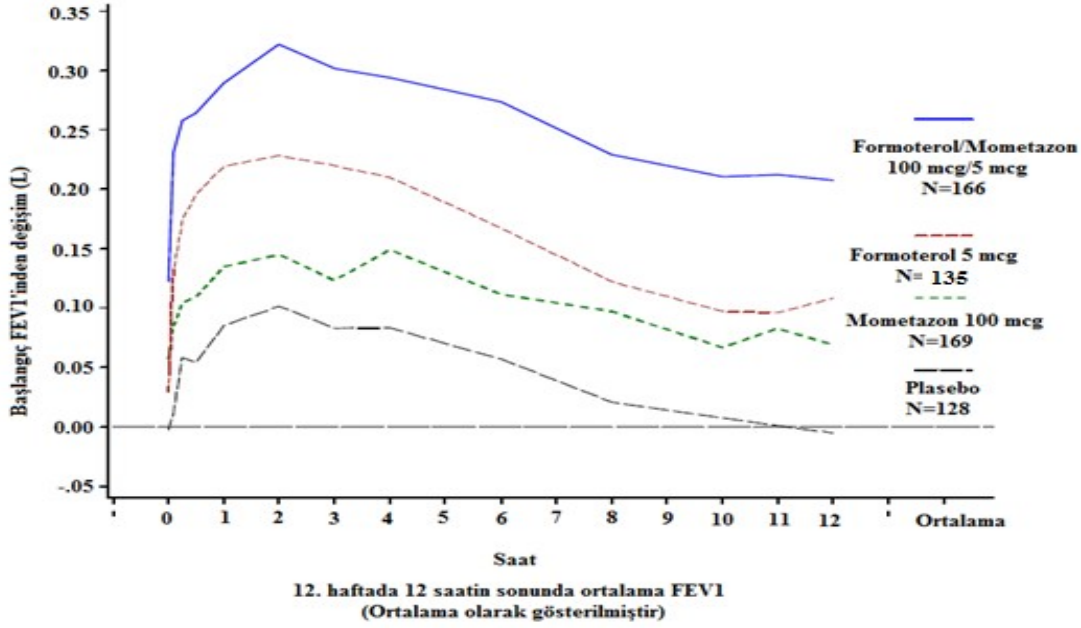
Mometazon furoat, güçlü antiinflamatuvar aktivite gösteren bir kortikosteroiddir. Kortikosteroidlerin astım üzerindeki kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Astım patogeneğinde enflamasyon önemli bir bileşendir. Kortikosteroidlerin enflamasyon ve astmatik yanıtta yer alan birçok hücre tipi (örn, mast hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler) ve mediatörler (örn, histamin, eikozanoidler, lökotrienler, sitokinler) üzerinde çok çeşitli inhibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin bu antiinflamatuvar etkileri astımdaki etkinliklerine katkı sağlamaktadır.

Mometazon furoatın insan glukokortikoid reseptörlerine deksametazondan yaklaşık 12 kat, triamsinolon asetonidden yaklaşık 7 kat, budesonidden yaklaşık 5 kat, flutikazondan yaklaşık 1,5 kat daha fazla bağlanma afinitesi olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.

#### Klinik çalışmalar

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği, orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidlerle astımı kontrol edilemeyen 12 yaş ve üzeri persistan astımlı 1509 hastanın (başlangıç FEV<sub>1</sub>'i beklenen normal değerin %66-%73'ü) yer aldığı 12-26 haftalık çok merkezli, paralel grup, çift-kör, randomize iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar, belirli bir seviyede astım kontrolü oluşturmak için mometazon furoat uygulaması ile yapılmış 2-3 haftalık arındırma periyodunu içermiştir. Birinci çalışmada formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu, formoterol fumarat, mometazon furoat ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmada ise 5/100 mcg ve 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonları, mometazon furoat ile karşılaştırılmıştır.

5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışma 12 yaş ve üzeri 781 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü 26 haftalık bir çalışmada, ölçülü doz inhaler ile uygulanan 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun etkinliği (n=191 hasta), 100 mcg mometazon furoat (n=192 hasta), 5 mcg formoterol fumarat (n=202 hasta) ve plasebo (n=196 hasta) ile karşılaştırılmıştır. Her bir ilaç, ölçülü doz inhaler ile günde iki kez iki inhalasyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışma sırasında diğer tüm idame tedaviler sonlandırılmıştır. Çalışma, günde iki kez iki inhalasyon 100 mcg mometazon furoat uygulaması ile yapılan 2-3 haftalık bir arındırma periyodu içermiştir. Çalışmaya 12-76 yaşları arasında, %41'i erkek, %59'u kadın, %72'si Kafkas ırkından ve %28'i Kafkas ırkından olmayan hastalar katılmıştır. Çalışma, persistan astımı olan ve randomizasyondan önce orta doz inhale kortikosteroidlerle yeterli kontrolün sağlanamadığı hastaları içermektedir. Tüm tedavi grupları başlangıç karakteristikleri bakımından dengelenmiştir. Ortalama FEV<sub>1</sub> ve beklenen FEV<sub>1</sub>'in ortalama yüzdesi tüm tedavi grupları arasında benzerdir (2,33 L, %73). Tedavi başarısızlığından dolayı 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan 8 hasta (%4), 100 mcg mometazon furoat alan 13 hasta (%7), 5 mcg formoterol alan 47 hasta (%23) ve plasebo alan 46 hasta (%23) çalışmadan ayrılmıştır. FEV<sub>1</sub> EAA(0-12 sa), formoterol bileşeninin formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna katkısının değerlendirilmesi için eş-primer etkinlik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. 5/100 mcg formoterol/mometazon kombinasyonu alan hastalar 100 mcg mometazon furoat alan hastalar ile karşılaştırıldığında (primer tedavi karşılaştırılması) 12. haftada başlangıca göre ortalama FEV<sub>1</sub> EAA(0-12 sa)'da anlamlı oranda daha yüksek artışlara sahip olmuştur ve plasebo ile karşılaştırıldığında her iki grup için p<0,001'dir (Şekil 1). Farklılıklar 26 hafta boyunca devam etmiştir.



Şekil 1. Doz sonrası seri FEV<sub>1</sub> değerlendirmelerinde başlangıçtan itibaren gözlenen değişimler

Astımda klinik kötüleşmeler veya akciğer fonksiyonunda azalmalar, 100 mcg mometazon furoatın 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna katkısının değerlendirilmesi için diğer bir sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Astımdaki kötüleşmeler FEV<sub>1</sub>'de %20 azalma, iki veya daha fazla ardışık günde PEF'te %30 azalma, acil tedavi, hospitalizasyon veya protokole göre izin verilmeyen sistemik kortikosteroidlerle ya da diğer astım ilaçları ile tedavi olarak tanımlanmıştır. 5 mcg formoterol alan hastalara göre 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan daha az hasta olgu bildirmiştir (p<0,001).

Tablo 1. Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma\*

|  | 5/100 mcg<br>formoterol<br>fumarat/mometazon<br>furoat§ (n=191) | 100 mcg<br>mometazon<br>furoat§<br>(n=192) | 5 mcg<br>formoterol<br>fumarat§<br>(n=202) | Plasebo §<br>(n=196) |
|--|---|--|--|----------------------|
| Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma* | 58<br>(%30)   | 65 (%34)                                   | 109 (%54)                                  | 109 (%56)            |
| FEV <sub>1</sub> 'de azalma**                                      | 18<br>(%9)  | 19<br>(%10)                                | 31<br>(%15)                                | 41<br>(%21)          |
| PEF'te azalma†   | 37<br>(%19)   | 41<br>(%21)                                | 62<br>(%31)                                | 61<br>(%31)          |
| Acil tedavi  | 0   | 1<br>(<%1)                                 | 4<br>(%2)                                  | 1<br>(<%1)           |

|   |            |           |            |           |
|---|------------|-----------|------------|-----------|
| Hospitalizasyon   | 1<br>(<%1) | 0         | 0          | 0         |
| İzin verilmeyen<br>astım ilacı ile<br>tedavi <sup>‡</sup> | 2<br>(%1)  | 4<br>(%2) | 17<br>(%8) | 8<br>(%4) |

\* Her bir hasta için sadece ilk olgu gününü içerir. Hastalar bir olgu kriterinden daha fazlasını deneyimlemiş olabilir.

§ Günde iki kez iki inhalasyon.

\*\* Mutlak FEV<sub>1</sub>'de tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (randomize çalışma ilacının ilk dozunun alınmasının hemen öncesinde ve 30 dakika öncesinde alınan, doz öncesi FEV<sub>1</sub>'in 2 ölçümünün ortalamasının %80'i olarak tanımlanır).

† İki veya daha fazla ardışık günde sabah veya akşam pik ekspiratuvar akışında (PEF) tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (arındırma periyodunun son 7 gününde elde edilen sabah veya akşam PEF'inin %70'i olarak tanımlanır).

‡ 30 hasta glukokortikosteroid almıştır; 5 mcg formoterol fumarat grubunda 1 hasta kuru toz inhaler ile formoterol almıştır.

100 mcg mometazon furoatın, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna katkısını değerlendirmek için başka bir sonlanım noktası olarak doz öncesi FEV<sub>1</sub>'deki ortalama değişim, başlangıçtan 12. haftaya kadar değerlendirilmiştir. 5 mcg formoterol (primer tedavi karşılaştırması) ve plasebo ile karşılaştırıldığında, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunda doz öncesi FEV<sub>1</sub>'deki ortalama değişimde anlamlı oranda daha fazla artış gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Başlangıçtan 12. haftaya kadar doz öncesi FEV<sub>1</sub>'deki değişim

| Tedavi kolu                                   | N   | Başlangıç (L) | 12. haftada başlangıçtan itibaren değişim (L) | Plasebodan tedavi farklılığı (L) | Plaseboya karşı P-değeri | Formoterole karşı P-değeri |
|---|-----|---------------|---|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat | 167 | 2,33          | 0,13  | 0,18                             | <0,001                   | <0,001                     |
| 100 mcg mometazon                             | 175 | 2,36          | 0,07  | 0,012                            | <0,001                   | 0,058                      |
| 5 mcg formoterol                              | 141 | 2,29          | 0   | 0,05                             | 0,17                     |                            |
| Plasebo                                       | 145 | 2,3           | -0,05   |                                  |                          |                            |

Günde iki kez iki inhalasyon olarak uygulanan 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun seçilen sekonder etkinlik sonlanım noktaları üzerine etkileri (gece uyanmalarının olduğu gün yüzdesi [-%60'a karşı -%15], toplam kurtarıcı medikasyon kullanımındaki değişim [-0,6'ya karşı +1,1 puf/gün], sabah pik akışında değişim [+18,1'e karşı -28,4 L/dak] ve akşam pik akışında değişim [+10,8'e karşı -32,1 L/dak] değişim)

plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun etkinliğini desteklemektedir.

Astımın, hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkileri “Astım Yaşam Kalitesi Anketi (Asthma Quality Life Questionnaire [AQLQ (S)])” ile değerlendirilmiştir (7 puan skalasına dayalıdır, 1=maksimum bozulma ve 7=bozulma olmaması). Başlangıçtan itibaren  $\geq 0,5$  puanlık değişim, klinik olarak anlamlı iyileşme olarak düşünülmektedir. 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ve plasebo alan hastalar arasında AQLQ’daki ortalama farklılık 0,5 olmuştur (%95 CI 0,32, 0,68).

5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışma 12 yaş ve üzeri 728 hastanın dahil edildiği 12 haftalık, çift-kör çalışmada, ölçülü doz inhaler ile uygulanan 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=255 hasta), 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (n=233 hasta) ve 200 mcg mometazon furoat (n=240 hasta) ile karşılaştırılmıştır. Her bir ilaç, ölçülü doz inhaler ile günde iki kez iki inhalasyon şeklinde uygulanmıştır. Çalışma sırasında diğer tüm idame tedaviler sonlandırılmıştır. Çalışma, günde iki kez iki inhalasyon 200 mcg mometazon furoat uygulaması ile yapılan 2-3 haftalık bir arındırma periyodu içermektedir. Çalışmaya, çalışma başlangıcından önce yüksek doz inhale kortikosteroidlerle astımı kontrol edilemeyen persistan astımı olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm tedavi grupları başlangıç karakteristikleri bakımından dengelenmiştir. Çalışmaya 12-84 yaşları arasında, %44’ü erkek, %56’sı kadın, %89’u Kafkas ırkından ve %11’i Kafkas ırkından olmayan hastalar katılmıştır. Ortalama FEV<sub>1</sub> ve beklenen FEV<sub>1</sub>’in ortalama yüzdesi tüm tedavi grupları arasında benzerdir (2,05 L, %66). Tedavi başarısızlığından dolayı 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan 11 hasta (%5), 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan 8 hasta (%3), 200 mcg mometazon furoat alan 13 hasta (%5) çalışmadan ayrılmıştır.

Primer etkinlik noktası, başlangıçtan 12. haftaya kadar FEV<sub>1</sub> EAA<sub>(0-12 sa)</sub>’da gözlenen ortalama değişim olarak belirlenmiştir. 200 mcg mometazon furoat ile karşılaştırıldığında, 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ve 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu ortalama FEV<sub>1</sub> EAA<sub>(0-12 sa)</sub>’da tedavinin birinci gününde başlangıca göre anlamlı oranda artışlara neden olmuştur. Bu fark, 12 haftalık tedavi boyunca devam etmiştir.

Mometazon furoatın, 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna ve 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna rölatif katkılarını değerlendirmek için, başlangıçtan 12. haftaya kadar doz öncesi FEV<sub>1</sub>’deki ortalama değişim incelenmiştir. 200 mcg mometazon furoat ve 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonuna göre 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunda doz öncesi FEV<sub>1</sub>’deki ortalama değişimde daha fazla artış meydana gelmiştir.

Tablo 3. Başlangıçtan 12. haftaya kadar doz öncesi FEV<sub>1</sub>'deki değişim

| Tedavi kolu                                   | N   | Başlangıç (L) | 12. haftada başlangıçtan itibaren gözlenen değişim |
|---|-----|---------------|--|
| 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat | 232 | 2,1           | 0,14   |
| 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat | 255 | 2,05          | 0,19   |
| 200 mcg mometazon                             | 239 | 2,07          | 0,1  |

Ek sonlanım noktası olarak akciğer fonksiyonunda azalma ve astımda klinik kötüleşmeler değerlendirilmiştir. Tek başına 200 mcg mometazon furoat alan hastalar ile karşılaştırıldığında 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu veya 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu alan hastaların daha azında olgu (FEV<sub>1</sub>'de %20 azalma, iki veya daha fazla ardışık günde PEF'te %30 azalma, acil tedavi, hastaneye kaldırılma veya protokole göre izin verilmeyen sistemik kortikosteroidlerle ya da diğer astım ilaçları ile tedavi) bildirmiştir.

Tablo 4. Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma\*

|  | 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat <sup>§</sup> (n=233) | 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat <sup>§</sup> (n=255) | 200 mcg mometazon furoat <sup>§</sup> (n=240) |
|--|--|--|---|
| Astımda klinik olarak kötüleşme veya akciğer fonksiyonunda azalma* | 29 (%12)   | 31 (%12)   | 44 (%18)                                      |
| FEV <sub>1</sub> 'de azalma**                                      | 23 (%10)   | 17 (%17)   | 33 (%14)                                      |
| İki ardışık günde PEF'te azalma†                                   | 2 (%1)   | 4 (%2)   | 3 (%1)  |
| Acil Tedavi  | 2 (%1)   | 1 (<%1)  | 1 (<%1)                                       |
| Hospitalizasyon  | 0  | 1 (<%1)  | 0   |
| İzin verilmeyen astım ilacı ile tedavi‡                            | 5 (%2)   | 8 (%3)   | 12 (%5)                                       |

\* Her bir hasta için sadece ilk olgu gününü içerir. Hastalar bir olgu kriterinden daha fazlasını deneyimlemiş olabilir.

§ Günde iki kez iki inhalasyon

\*\* Mutlak FEV<sub>1</sub>'de tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (randomize çalışma ilacının ilk dozunun alınımının hemen öncesinde ve 30 dakika öncesinde alınan, doz öncesi FEV<sub>1</sub>'in 2 ölçümünün ortalamasının %80'i olarak tanımlanır).

† Sabah veya akşam pik ekspiratuvar akışında (PEF) tedavi periyodu stabilite limitinin altına düşüş (arındırma periyodunun son 7 gününde elde edilen sabah veya akşam PEF'inin %70'i olarak tanımlanır).

‡ 24 hasta glukokortikosteroid almıştır; 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu grubunda 1 hasta albuterol almıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Formoterol fumarat

Sağlıklı gönüllü bireyler

Sağlıklı gönüllü bireylere ölçülü doz inhaler ile formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanmasını takiben, formoterol 0,167-0,5 sa aralığında değişen median  $t_{maks}$  değerleri ile absorbe olmuştur. Sağlıklı bireylerde tek doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterol için  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 15 (50) pmol/L ve 81 (51) pmol.sa/L olmuştur. 10-40 mcg formoterol içeren formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonundan, formoterole maruziyet doğrusal olmuştur.

Astım hastaları

Astım hastalarına ölçülü doz inhaler ile formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulanmasını takiben, formoterol 0,58-1,97 sa aralığında değişen median  $t_{maks}$  değerleri ile absorbe olmuştur. Astım hastalarına tek doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterol için  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinin aritmetik ortalamaları sırasıyla 22 (29) pmol /L ve 125 (42) pmol.sa/L olmuştur. Çoklu doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterol için  $C_{maks}$  ve EAA(0-12 sa) değerlerinin kararlı durumda aritmetik ortalamaları sırasıyla 41 (59) pmol/L ve 226 (54) pmol.sa/L olmuştur.

Mometazon furoat

Sağlıklı gönüllü bireyler

Ölçülü doz inhaler ile formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulamasını takiben mometazon furoatın sistemik maruziyeti, kuru toz inhaler ile uygulanan mometazon furoatın sistemik maruziyeti ile karşılaştırılmıştır. Tekli ve çoklu doz formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu inhalasyonunu takiben, mometazon furoat sağlıklı gönüllülerde 0,5-4 sa aralığında değişen median  $t_{maks}$  değerleri ile absorbe olmuştur. Sağlıklı gönüllülere önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda tek doz formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu (4 inhalasyon 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu) uygulamasını takiben, mometazon furoat için  $C_{maks}$  ve EAA(0-12 sa) değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 67,8 (49) pg /mL ve 650 (51) pg.sa/mL olmuştur. 5 gün süresince günde iki kez 20/800 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu

uygulamasını takiben  $C_{maks}$  ve  $EAA_{(0-12\ sa)}$  değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 241 (36) pg/mL ve 2200 (35) pg.sa/mL olmuştur. İnhal edilen 5/100 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyon dozunun 5/200 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyon dozuna artırılması ile mometazon furoata maruziyet artmıştır. İşaretli ve işaretlenmemiş oral dozlar kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar mometazon furoatın oral sistemik biyoyararlanımının ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermiştir (<%1).

Kuru toz inhaler ile uygulanan mometazon furoat ile karşılaştırıldığında, ölçülü doz inhaler ile uygulanan formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulanmasını takiben mometazon furoata sistemik maruziyetin birinci gün ve beşinci günde sırasıyla yaklaşık %52 ve %25 oranında daha düşük olduğu gözlenmiştir.

#### Astım hastaları

Astımlı hastalarda tek ve çoklu doz formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun inhalasyonunu takiben, mometazon furoat 1-2 sa aralığında değişen median  $t_{maks}$  değerleri ile absorbe olmuştur. Tek doz 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulanmasını takiben, mometazon furoat için  $C_{maks}$  ve  $EAA_{(0-12\ sa)}$  değerlerinin aritmetik ortalamaları (%CV) sırasıyla 20 (88) pg/mL ve 170 (94) pg.sa/mL olmuştur. Günde iki kez 10/400 mcg formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun uygulanmasını takiben  $C_{maks}$  ve  $EAA_{(0-12\ sa)}$  değerlerinin kararlı durumda aritmetik ortalamaları sırasıyla 60 (36) pg/mL ve 577 (40) pg.sa/mL olmuştur.

#### Dağılım:

##### Formoterol fumarat

0,1-100 ng/mL konsantrasyonlarında formoterolün insan plazma proteinlerine bağlanma oranı *in vitro*'da %61-%64 olarak bulunmuştur. 5-500 ng/mL konsantrasyonlarında insan serum albüminine bağlanma oranı *in vitro*'da %31-%38 olarak bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanmasını değerlendirmek için kullanılan formoterol konsantrasyonları, tek doz 120 mcg inhalasyon dozunun uygulamasını takiben plazmada elde edilen konsantrasyondan daha yüksek olmuştur.

##### Mometazon furoat

İnsanlarda 1000 mcg tritiye mometazon furoat (tritiyum içeren, tritiyum ile etiketlenmiş) inhalasyon tozu uygulamasıyla gerçekleştirilen çalışmada, kırmızı kan hücrelerinde kayda değer mometazon furoat birikimi meydana gelmemiştir. 400 mcg mometazon furoat dozunun intravenöz uygulamasını takiben, plazma konsantrasyonları 152 litrelik ortalama kararlı durum dağılım hacmi ile bifazik düşüş göstermiştir. Mometazon furoatın proteinlere *in vitro*'da bağlanma oranı %98-%99 olarak bulunmuştur (5-500 ng/mL konsantrasyon aralığında).

#### Biyotransformasyon:

### Formoterol fumarat

Formoterol, başlıca ya fenolik ya da alifatik hidroksil grubunda doğrudan glukuronidasyon ile ve O-demetilasyon ile metabolize olur. Bunu herhangi bir fenolik hidroksil grubunda glukuronid konjugasyonu izler. Minör yollar formoterolün sülfat konjugasyonunu ve sülfat konjugasyonunun gerçekleştiği deformilasyonunu kapsar. En önemli yol, fenolik hidroksil grubundaki direkt konjugasyonu içerir. İkinci önemli yol ise, O-demetilasyonu takiben fenolik 2'hidroksil grubundaki konjugasyondur. Formoterolün O-demetilasyonunda 4 sitokrom P450 (CYP) izoenzimi (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP2A6) yer almaktadır. Formoterol terapötik dozlarda CYP450 enzimlerini inhibe etmemiştir. Bazı hastalarda CYP2DP veya 2C19 eksikliği ya da her ikisinin birlikte eksikliği olabilir. Bu enzimlerden birinin veya ikisinin eksikliğinin artmış formoterol maruziyeti veya sistemik advers etkiler ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı yeterince araştırılmamıştır.

### Mometazon furoat

Çalışmalar, araştırılan tüm türlerde mometazon furoatın başlıca ve geniş ölçüde karaciğerde metabolize olduğunu göstermiştir. Mometazon furoat birçok metabolite, geniş ölçüde metabolize olur. *In vitro* çalışmalar bu bileşiğin metabolize edilmesinde insan karaciğer CYP3A4 enziminin primer rolü olduğunu doğrulamıştır, bununla birlikte majör metabolitler saptanmamıştır. İnsan karaciğer CYP3A4'ü mometazon furoatı 6-beta hidroksi mometazon furoata metabolize etmektedir.

### Eliminasyon:

#### Formoterol fumarat

2 sağlıklı bireye 80 mcg radyoaktif işaretli formoterol fumaratın oral uygulamasını takiben 104 saatlik sürenin sonunda, radyoaktivitenin %59-%62'si idrarda, %32-%34'ü dışkıda saptanmıştır. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun inhalasyonu ile gerçekleştirilen bir çalışmada kandaki formoterolün renal klerensi 217 ml/dak olmuştur. Tek doz çalışmalarında idrardan atılım verilerinden hesaplanan formoterolün plazmadaki ortalama  $t_{1/2}$  değeri 9,1 sa ve 10,8 sa olmuştur. Çoklu doz uygulamasını takiben formoterolün plazmada birikimi, 9-11 sa'lik terminal  $t_{1/2}$ 'ye sahip bir ilaçtan beklenen artış ile tutarlı olmuştur.

Sağlıklı kişilere ölçülü doz inhaler ile tek doz şeklinde uygulanan, 10-40 mcg aralığında değişen dozlarda formoterol içeren, inhale formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonu uygulamasını takiben, formoterolün %6,2-%6,8'i idrarda değişmemiş ilaç olarak atılıma uğramıştır. İdrarda formoterolün (R, R) ve (S, S)-enantiomerleri sırasıyla %37 ve %63 oranında saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde, idrar atılım oranından ölçüldüğü üzere, (R, R) ve (S, S)-enantiomerlerinin ortalama terminal eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla, 13 ve 9,5 sa olarak saptanmıştır. İki enantiomerin rölatif oranı çalışılan doz aralığında sabit kalmıştır.

#### Mometazon furoat

İntravenöz doz uygulamasını takiben, terminal yarı-ömrün 5 sa civarı olduğu bildirilmiştir. 1000 mcg tritiye mometazon furoat inhalasyonunu takiben 7 güne kadar, radyoaktivite büyük oranda dışkıda (ortalama %74 oranında), az miktarda idrarda saptanmıştır (ortalama %8

oranında). Radyoaktivite, idrarda saptanan değişmemiş mometazon furoat ile ilişkili olmamıştır. Absorbe edilen mometazon furoat dozdan bağımsız olarak yaklaşık 12,5 mL/dak/kg hızında plazmadan temizlenir. Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun inhalasyonunu takiben mometazon furoat için eliminasyon yarı-ömrü sağlıklı kişilerde ve astım hastalarında 25 saat olmuştur.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

10-40 mcg formoterol içeren formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonundan, formoterole maruziyet doğrusal olmuştur.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Hafif (n=4), orta (n=4), şiddetli (n=4) karaciğer yetmezliği olan hastalara kuru toz inhaler ile tek doz olarak uygulanan 400 mcg inhale mometazon furoatın değerlendirildiği çalışmada, her bir gruptan sadece 1 veya 2 kişide mometazon furoatın saptanabilir pik plazma konsantrasyonları (50-105 pcg/mL) gözlenmiştir. Pik plazma konsantrasyonlarının şiddetli karaciğer yetmezliği ile artış gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte saptanabilir seviyelerin sayısı düşük bulunmuştur.

##### Geriyatrik popülasyon:

Formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun geriyatrik popülasyondaki farmakokinetiği ile ilgili bir çalışma yürütülmemiştir.

##### Cinsiyet ve ırk:

Cinsiyet ve ırkın, formoterol fumarat/mometazon furoat kombinasyonunun farmakokinetiği üzerine etkilerinin değerlendirildiği spesifik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### **Karsinogenez, mutagenez, fertilitenin bozulması**

##### Formoterol fumarat

Formoterol fumaratın karsinojenik potansiyeli hem sıçanlarda hem de farelerde 2 yıllık içme suyu ve diyet çalışmasında değerlendirilmiştir. Sıçanlarda over leiomyomu insidansı, içme suyunun kullanıldığı çalışmada 15 mg/kg ve üzeri dozlarda, diyet çalışmasında 20 mg/kg dozunda artış göstermişken, ne dişi ne de erkeklerde 5 mg/kg dozuna kadar (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 265 katı) olan dozlarda artış gözlenmemiştir. Diyet çalışmasında benign over teka hücre tümörlerinin insidansı 0,5 mg/kg ve üzeri dozlarda artmıştır (0,5 mg/kg gibi düşük bir dozda EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 27 katı). Bu bulgu içme suyu çalışmasında ve farelerle gerçekleştirilen çalışmada gözlenmemiştir (aşağıda detayları verilmektedir).

Farelerde, adrenal subkapsüler adenomların ve karsinomların insidansı içme suyu çalışmasında 69 mg/kg ve üzeri dozlarda artış gösterirken, diyet çalışmasında 50 mg/kg dozlarına kadar (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 350 katı) olan dozlarda artış gözlenmemiştir. Hepatokarsinomların insidansı diyet çalışmasında 20 ve 50 mg/kg dozunda dişilerde ve 50 mg/kg dozunda erkeklerde artış gösterirken, 5 mg/kg dozlarına kadar (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 35 katı) erkek veya dişilerde artış gözlenmemiştir. Ayrıca diyet çalışmasında, uterin leiomyomlarının ve leiomyosarkomların insidansı 2 mg/kg ve üzeri dozlarda (EAA maruziyeti, insanlar için önerilen maksimum dozda gözlenen insan maruziyetinin yaklaşık 14 katı) artmıştır. Dişi kemirgenlerin genital yol leiomyomlarındaki artış, diğer beta-agonist ilaçlarla gözlenen artış ile benzer olmuştur.

Formoterol fumarat, bakteri ve memeli hücrelerinde yapılan mutajenite testlerinde, memeli hücrelerinde yapılan kromozomal analizlerde, sıçan hepatositlerinde ve insan fibroblastlarında yapılan programlanmamış DNA sentez onarım testlerinde, memeli fibroblastlarında yapılan transformasyon testinde ve fare ve sıçanlarda yapılan mikronükleus testlerinde mutajenik veya klastojenik olmamıştır.

#### Mometazon furoat

Sprague Dawley sıçanlarıyla gerçekleştirilen 2 yıllık karsinojenite çalışmasında, mometazon furoatın 67 mcg/kg dozlarına kadar olan inhalasyon dozlarında tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemiştir (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 14 katı). Swiss CD-1 fareleri ile gerçekleştirilen 19 aylık karsinojenite çalışmasında, mometazon furoatın 160 mcg/kg dozlarına kadar olan inhalasyon dozlarında tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemiştir (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 9 katı).

Mometazon furoat, *in vitro* Çin hamsteri over hücre testinde kromozomal aberasyonları arttırmıştır, ancak Çin hamsteri akciğer hücre testinde herhangi bir etki göstermemiştir. Mometazon furoat, Ames testinde veya fare lenfoma testinde mutajenik olmamıştır. Mometazon furoat, *in vivo* fare mikronükleus testinde, sıçan kemik iliği kromozomal aberasyon testinde veya fare erkek üreme hücresi kromozomal aberasyon testinde klastojenik olmamıştır. Aynı zamanda mometazon furoat *in vivo* sıçan hepatositlerinde programlanmamış DNA sentezini indüklememiştir.

#### Üreme toksikolojisi çalışmaları

##### Formoterol fumarat

Sıçanlarda veya tavşanlarda organogenez süresince, formoterol fumaratın oral olarak uygulanması malformasyonlara neden olmamıştır. Organogenez süresince sıçanlara verilen 0,2 mg/kg (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 80 katı) ve üzeri oral dozlar, fetüste kemikleşmeyi geciktirmiş ve 6 mg/kg (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 2400 katı) ve üzeri oral dozlar fetal ağırlığı azaltmıştır. Gebeliğin geç dönemleri sırasında formoterol fumarat alan sıçanlarda, 6 mg/kg (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 2400 katı) ve üzeri oral

dozların ölü doğuma ve yenidoğan mortalitesine neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu etkiler, 0,2 mg/kg dozunda (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 80 katı) gözlenmemiştir.

Başka bir laboratuvar testinde formoterol fumaratın sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Sıçan fetüslerinde, 3 mg/kg/gün ve üzeri oral dozlarda (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1200 katından daha fazla) kasık fitiği gözlenmiştir. Sıçan fetüslerinde, 15 mcg/kg/gün oral dozlarda (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 6100 katı) brakignati (iskeletsel malformasyon) gözlenmiştir. Sıçanlarla gerçekleştirilen başka bir çalışmada, 1,2 mg/kg/gün dozlarına kadar olan inhalasyon dozlarında (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 500 katı) teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Tavşan fetüslerinde, 60 mg/kg oral dozda (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 49000 katı) karaciğerde subkapsüler kistler gözlenmiştir. 3,5 mg/kg'a kadar olan oral dozlarda (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3000 katı) teratojenik etkiler gözlenmemiştir.

#### Mometazon furoat

Mometazon furoatın 60 mcg/kg ve üzeri subkutan dozları (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1/3'ü) farelerde yarık damak oluşumuna neden olmuştur. Fetal sağkalım, 180 mcg/kg dozunda azalmıştır (mcg/m<sup>2</sup> temelinde yaklaşık olarak, insanlar için önerilen maksimum doza eşit). 20 mcg/kg dozda toksisite gözlenmemiştir (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 1/10'u).

Mometazon furoatın 600 mcg/kg ve üzeri topikal dermal dozları (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 6 katı) sıçanlarda, kasık fitiği oluşumuna neden olmuştur. 300 mcg/kg'lık doz (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) kemikleşmede gecikmeye neden olmuştur ancak malformasyon gözlenmemiştir.

Sıçanlara gebelikleri süresince veya gebeliklerinin geç dönemi sırasında subkutöz olarak uygulanan 15 mcg/kg'lık (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 8 katı) mometazon furoat dozları, uzamış ve zor doğuma neden olmuş, canlı doğum sayısını, doğum ağırlığını ve erken doğan yavruların sağkalımını azaltmıştır. Benzer etkiler 7,5 mcg/kg'lık dozda gözlenmemiştir (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 4 katı).

Mometazon furoatın 150 mcg/kg ve üzeri topikal dermal dozları (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) tavşanlarda, çoklu malformasyonlara (örn, ön pençelerin kasılması, safra kesesi agenezi, kasık fitiği, hidrosefali gibi) neden olmuştur. Oral uygulama yapılarak gerçekleştirilen bir çalışmada 700 mcg/kg (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozdan daha düşük) mometazon furoat, rezorpsiyonu arttırmış ve yarık damak ve/veya baş malformasyonlarına (hidrosefali ve yuvarlak baş) neden olmuştur. 2800 mcg/kg'lık dozda (mcg/m<sup>2</sup> temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 2 katı)

bir defada doğan yavruların çoğu ölü doğmuştur. 140 mcg/kg'lik dozda (EAA temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 4 katı) toksisite gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Etil alkol (susuz)

Oleik asit

HFA-227 ea Pharma Grade

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün ışığından ve donmaktan koruyunuz. Alüminyum viallerin kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

DULAMON 200 mcg/5 mcg basınçlı inhalasyon, süspansiyon, 60 veya 120 dozluk ölçüm valfli alüminyum vialler (tüp) şeklindedir. Her kanister (tüp ve valf) mavi renkli gövde ve yeşil renkli kapağından oluşan sayaçlı plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiştir.

### **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**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2019/286

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**