

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUTİCASS 50 mcg/5 mcg aerosol inhalasyonu, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir püskürtme;

Etkin madde:

Flutikazon propiyonat.....50 mcg (hastaya ulaşan 46 mcg doza eşdeğer)

Formoterol fumarat dihidrat.....5 mcg (hastaya ulaşan 4,5 mcg doza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhalasyonu, süspansiyon

Plastik aktivatör takılı dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp içerisinde aerosol inhaler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

LUTİCASS 50 mikrogram /5 mikrogram erişkinlerde, adolesanlarda ve 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda endikedir.

125 mikrogram flutikazon propiyonat/5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu, erişkinlerde, adolesanlarda ve 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda endikedir.

250 mikrogram flutikazon propiyonat/10 mikrogram formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu, sadece erişkinlerde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Hasta, inhalerin kullanımı ile ilgili olarak eğitilmeli ve astımın durumu doktor tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Böylece, hastanın aldığı LUTİCASS dozu optimum düzeyde kalacaktır ve sadece tıbbi tavsiye ile değişecektir. Doz, semptomların etkin olarak kontrol edilebildiği en düşük doza ayarlanmalıdır. Günde iki kere uygulanan en düşük LUTİCASS dozu ile astım kontrolü sağlandığında, tedavi gözden geçirilmelidir ve tek başına inhale kortikosteroide başlayıp başlamamak düşünülmelidir. Genel bir prensip olarak, doz, semptomların etkin olarak kontrol edilebildiği en düşük doza titre edilmelidir. Tedavi azaltıldıkça hastaların düzenli olarak gözden geçirilmesi çok önemlidir.

KOAH hastalarında LUTİCASS kullanımı ile ilgili veri yoktur. LUTİCASS KOAH hastalarında kullanılmamalıdır.

Hastalara hastalıklarının derecesi için uygun olan flutikazon propiyonat dozajını içeren inhaler formu verilmelidir.

Not: LUTİCASS 50 mikrogram/5 mikrogram aerosol inhalasyonu, süspansiyon, ciddi astımı olan erişkinler ve çocuklar için uygun değildir. Reçete yazan doktorlar, astımı olan hastalarda, flutikazon propiyonatın yaklaşık olarak toplam günlük dozun yarısı kadar bir dozda (mikrogram olarak) uygulandığı zaman diğer bazı inhale steroidler kadar etkili olduğunu bilmelidir. Herhangi bir hasta, önerilen doz rejiminin dışındaki dozlara gereksinim duyarsa, β_2 agonistin ve inhale kortikosteroidin uygun dozları ayrı inhalerler içinde veya tek başına inhale kortikosteroidin uygun dozları reçete edilmelidir.

LUTİCASS, üzerinde bir doz göstergesi de bulunan “bas ve içine çek” özelliğinde bir ölçülü doz inhaleri ile uygulanır. Her inhaler en az 120 doz içerir.

Tek başına inhale kortikosteroidler, çoğu hasta için ilk basamak tedavisidir. LUTİCASS , hafif astımın başlangıç tedavisi için amaçlanmamıştır. Ciddi astımı olan hastalarda, sabit dozlu bir kombinasyon ürünü reçetelenmeden önce inhale kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır.

Hastalara asemptomatik olsalar bile optimum yarar için LUTİCASS’ın her gün kullanılması gerektiği anlatılmalıdır.

LUTİCASS kullanan hastalar, herhangi bir nedenle ek olarak uzun etkili β_2 agonist kullanmamalıdır. Dozlar arasındaki dönemde astım semptomları ortaya çıkarsa, hızlı rahatlama için kısa etkili bir inhale β_2 agonist kullanılmalıdır.

Orta-yüksek dozlarda inhale kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda ve hastalık derecesi açık bir şekilde iki idame terapisi ile tedaviyi gerektiren hastalarda, önerilen başlangıç dozu, günde 2 kere 125 mcg flutikazon propiyonat/5 mcg formoterol fumarat dihidrat kombinasyonudur.

Nefes alma ile aerosol aktüasyonunu senkronize etmede zorluk yaşayan hastaların, LUTİCASS AEROSOL ile birlikte ara kamara (spacer) kullanılması önerilir.

Hastalara inhalerin ve ara kamaranın uygun kullanımı ve bakımı öğretilmelidir ve inhale ilacın akciğerlere optimum düzeyde taşınmasını garantilemek üzere teknikleri kontrol edilmelidir.

Ara kamara (spacer) kullanılmaya başlandıktan sonra en düşük etkin doza tekrar titrasyon gerçekleştirilmelidir.

Erişkinler, adolesanlar ve 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda:

LUTİCASS 50 mikrogram/5 mikrogram aerosol inhalasyonu, süspansiyon – normalde sabah ve akşam olmak üzere günde iki kere iki inhalasyon (puf) şeklinde uygulanır.

Yetişkinler ve adolesanlar:

Hastanın astımı iyi kontrol edilemiyorsa, toplam günlük doz, flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonun daha yüksek dozu uygulanarak artırılabilir. 125 mikrogram flutikazon propiyonat/5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu - günde iki kere iki inhalasyon (puf). Bu doz, 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Sadece erişkinler için:

Flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat dihidrat kombinasyonun yüksek dozu ile astım yine de iyi kontrol edilemiyorsa, toplam günlük doz daha da yükseltilebilir. 250 mikrogram flutikazon propiyonat/10 mikrogram formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu - günde iki kere iki inhalasyon (puf). Bu en yüksek dozu içeren form sadece erişkinlerde kullanılır; çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

İnhalasyon yolu ile kullanılır.

İlacın uygun şekilde uygulanmasını garanti etmek üzere hastaya inhalelerin doğru şekilde kullanımı bir doktor veya sağlık profesyoneli tarafından gösterilmelidir. Başarılı bir tedavi için basınçlı ölçülü doz inhalelerinin doğru kullanımı şarttır. Hastaya kullanma talimatını dikkatli bir şekilde okuması ve kullanma talimatında yer alan talimatlara ve resimli şemalara uyması tavsiye edilmelidir.

Aktivatörün üzerinde kalan aktüasyon (puf) sayısını sayan bir sayaç bulunmaktadır. Bu sayaçta renk kodu vardır. Sayaç, 10'luk aralıklarla 120'den geri sayım yapar. Sayaç 40. dozdan itibaren kırmızıya dönmeye başlayacaktır. Hastaya, sayaç sıfıra yaklaşınca, yeni bir inhaler reçete edilmesi için doktoruna başvurması tavsiye edilmelidir. Doz göstergesi "0"ı gösterdikten sonra inhaler kullanılmamalıdır.

İnhalelerin kurulması

İnhaleleri ilk defa kullanmadan önce veya inhaler 3 gün veya daha uzun bir süre ile kullanılmamışsa ya da dondurulmuş veya buzdolabında saklanmış olması halinde (bkz. Bölüm 6.4), inhaler kullanılmadan önce kurulmalıdır:

- Ağzılığın kapağını açınız ve inhaleriyi iyice çalkalayınız.
- İnhaleleri yüzünüzden uzak tutarak aktivatöre basınız (puf). Bu adım 4 kere uygulanmalıdır.
- İnhaleler her zaman kullanmadan önce çalkalanmalıdır.

Mümkünse, hasta inhalelerden nefes çekerken dik bir pozisyonda ayakta durmalı veya oturmalıdır.

İnhaleler kullanılırken takip edilecek adımlar:

1. Ağzılığın kapağı çıkarılmalı ve ağzılığın temiz olup olmadığı ve üzerinde toz ve kir olup olmadığı kontrol edilmelidir.
2. İnhaleler içeriğinin eşit şekilde karıştığından emin olunması için her aktüasyondan (puftan) önce inhaler çalkalanmalıdır.

3. Nefes olabildiğince rahat, yavaş ve derin bir şekilde verilmelidir.
4. Kutu gövdesi yukarı doğru olacak şekilde dik olarak tutulmalı ve dudaklar ağızlığın etrafına yerleştirilmelidir. Başparmak ağızlığın tabanında ve işaret parmağı inhalelerin tepesinde olacak şekilde inhaleler dik olarak tutulmalıdır. Ağızlık ısırılmamalıdır.
5. Ağızdan yavaş ve derin bir nefes alınmalıdır. Bir aktüasyon (puf) uygulamak üzere nefes almaya başladıktan sonra inhalelerin tepesine basılmalı ve sabit ve derin bir şekilde nefes almaya devam edilmelidir (optimal olarak çocuklarda yaklaşık 2-3 saniye ve yetişkinlerde yaklaşık 4-5 saniye)
6. Nefes tutulurken inhaleler ağızdan uzaklaştırılmalıdır. Hastalar, kendilerini konforlu hissettikleri sürece nefeslerini olabildiği kadar uzun süre tutmaya devam etmelidir. İnhalerinin içine nefes verilmemelidir.
7. İkinci aktüasyon (puf) için inhaleleri dik pozisyonda tutulmalı ve 2'nci adımdan 6'ncı adıma kadar olan adımlar tekrarlanmalıdır.
8. Kullanımdan sonra ağızlığın kapağı yerine takılmalıdır.

ÖNEMLİ: 2'nci adımdan 6'ncı adıma kadar olan adımlar çok hızlı uygulanmamalıdır. Hastalara tekniklerini bir ayna karşısında çalışmalarını tavsiye edilebilir. İnhalasyonu takiben inhalelerden veya ağız kenarlarından buhar ortaya çıktığı gözlenirse, işlem 2'nci adımdan itibaren tekrarlanmalıdır.

Elinde güçsüzlük olan hastalar için inhaleleri her iki elle tutmak daha kolay olabilir. Bu nedenle, işaret parmakları inhaleler kutusunun tepesine ve her iki başparmak inhalelerin tabanına yerleştirilmelidir.

İnhalasyon sonrasında, oral kandidiazis veya disfoni riskini en aza indirmek üzere, hastalar ağızlarını su ile çalkalamalı ve gargara yapmalı veya dişlerini fırçalamalıdır ve geri kalan kalıntıyı dışarı tükürmelidir.

Temizlik:

Hastalara, temizlikle ilgili talimatlar için, Kullanma Talimatını dikkatli bir şekilde okumaları tavsiye edilmelidir:

İnhaleler haftada bir temizlenmelidir.

- Ağızlığın kapağı çıkarılmalıdır.
- Teneke kutu plastik kılıftan çıkarılmamalıdır.
- Ağızlığın içini ve dışını ve plastik kabı kuru bir bezle veya kağıt peçete ile silinmelidir.
- Ağızlığın kapağı doğru konumda yerine takılmalıdır.
- Metal kutu suya sokulmamalıdır.

Hastanın ara kamaraya (spacer) gereksinimi varsa, uygun şekilde kullanım, temizlik ve koruma için, ürünün kullanma talimatını okuması tavsiye edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek bozukluğu olan hastalarda flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu kullanımı ile ilgili veri yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Semptomların etkin şekilde kontrol edilebildiği en düşük doza titrasyonu sağlamak üzere bu hastalar, doktor tarafından düzenli olarak takip edilmelidir. Sistemik dolaşıma ulaşan flutikazon ve formoterol fraksiyonları karaciğer metabolizması yolu ile elimine edildiği için, ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda yüksek maruziyet beklenebilir.

Pediyatrik popülasyon:5 yaşın altındaki çocuklarda:

5 yaşın altındaki çocuklarda deneyim sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.3). Herhangi bir doz formundaki LUTİCASS'ın 5 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez; **LUTİCASS, bu genç yaş grubunda kullanılmamalıdır.**

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de sıralanmış olan yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

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

LUTİCASS astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve 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 kortikosteroid ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediyatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

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

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni

riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdırlar.

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

Salmeterol ve formoterol gibi uzun etkili β_2 agonistler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

Astım yönetimi için normalde aşamalı bir program takip edilmelidir ve hastaların yanıtları klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleri ile izlenmelidir.

Hızlı ve kısa etkili bir bronkodilatatörün gerekli olduğu akut astım semptomlarının tedavisi için LUTİCASS kullanılmamalıdır. Hastalara, akut bir astım atağı esnasında kullanılmak üzere ilaçlarını her zaman yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Egzersize bağlı astımda LUTİCASS'ın profilaktik kullanımı üzerinde çalışma yapılmamıştır. Böyle bir durumda, ayrı bir hızlı etkili bronkodilatatör kullanılması düşünülmelidir.

Semptomları olmasa bile, hastalara LUTİCASS'ın idame dozunu reçete edildiği şekilde almaları hatırlatılmalıdır.

Alevlenme esnasında ya da astımda önemli derecede kötüleşme veya akut olarak kötüye giden astım söz konusu olduğunda, hastalara LUTİCASS başlanmamalıdır.

LUTİCASS ile tedavi esnasında, astımla ilişkili ciddi advers olaylar ve alevlenmeler ortaya çıkabilir. LUTİCASS başlandıktan sonra astım semptomları kontrol edilemiyorsa veya kötüleşiyorsa, hastalardan tedaviye devam etmeleri, ama doktora başvurmaları istenir.

LUTİCASS astımda birinci seçenek tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Astım semptomlarını rahatlatmak için kısa etkili bronkodilatatörlerin kullanımının artırılması gerekiyorsa, kısa etkili bronkodilatatörler daha az etkili hale geliyorsa veya etkisiz kalıyorsa ya da astım semptomları devam ediyorsa, hasta doktoru tarafından en kısa sürede tekrar muayene edilmelidir, çünkü bunlardan herhangi birisi astımın kötüye gitmesinin göstergesi olabilir ve tedavinin değiştirilmesi gerekebilir.

Astım kontrolünde ani ve ilerleyici kötüleşme, potansiyel olarak yaşamı tehdit eder ve hasta acil tıbbi muayeneden geçirilmelidir. Kortikosteroid tedavisinin artırılması düşünülmelidir. LUTİCASS'ın güncel dozajının yeterli astım kontrolü sağlayamadığı durumlarda da, hasta tıbbi olarak değerlendirilmelidir. Ek kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Astım semptomları kontrol edilince, LUTİCASS dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu düşürüldükçe, hastaların düzenli olarak takip edilmesi önemlidir. LUTİCASS'ın en düşük etkili dozu kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Astımı olan hastalarda, alevlenme riski nedeni ile LUTİCASS ile tedavi ani olarak kesilmemelidir. Tedavi dozu, doktor gözetiminde düşürülmelidir.

Astımın klinik semptomlarının alevlenmesi, akut respiratuar bakteriyel enfeksiyona bağlı olabilir ve tedavi için uygun antibiyotikler, dozu yükseltilmiş inhale kortikosteroidler ve kısa süreli oral kortikosteroid gerekebilir. Kurtarıcı ilaç olarak hızlı etkili bir inhale bronkodilatatör kullanılmalıdır. Kortikosteroid içeren bütün inhale ilaçlarda olduğu gibi, LUTİCASS akciğer tüberkülozu ve pasif tüberkülozu olan hastalarda veya hava yollarında fungal, viral veya diğer enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. İnhaler kullanılıyorsa, bu tür enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

LUTİCASS tirotoksikoz, feokromositoma, diabetes mellitus ve düzeltilmemiş hipokalemisi olan veya düşük serum sodyum düzeyi seyri gösteren hastalarda ve hipertrofik obstüktif kardiyomiyopati, idiyopatik subvalvüler aort stenozu, ciddi hipertansiyon, anevrizma veya diğer kardiyovasküler bozuklukları (iskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler veya ciddi kalp yetmezliği) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yüksek dozlarda β_2 agonist kullanımı potansiyel olarak ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. β_2 agonistlerin hipokalemiyi indükleyebilen veya hipokalemik etkiyi potansiyalize eden ilaçlarla (ör. ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler) birlikte eş zamanlı kullanılması, β_2 agonistlerin olası hipokalemik etkisini artırabilir. Kurtarıcı bronkodilatatörlerinin değişken şekilde kullanıldığı stabil olmayan astımda, akut ciddi astımda (söz konusu risk hipoksi ile daha da artabileceği için) ve hipokaleminin advers etkilerinin olasılığının arttığı diğer durumlarda özellikle dikkat edilmesi önerilir. Bu gibi durumlarda, serum potasyum düzeylerinin takip edilmesi önerilir.

Halihazırda QTc aralığında uzama olan hastaları tedavi ederken dikkatli olmak gerekir. Formoterolün kendisi, QTc aralığında uzamayı indükleyebilir.

Bütün β_2 agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda ek kan şekeri kontrollerinin yapılması düşünülmelidir.

Özellikle daha önceki sistemik steroid tedavisine bağlı olarak adrenal fonksiyonun bozuk olduğunu düşündürecek bir neden varsa, hastaları LUTİCASS tedavisine geçirirken dikkatli olmak gerekir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasından sonra hırıltılı solunumda hızlı artış ve nefes darlığı ile birlikte paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili bir inhale bronkodilatatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. LUTICASS hemen kesilmelidir, hasta değerlendirilmelidir ve gerekirse alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozukluğu bildirilebilir. Hasta sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bulanık görme veya diğer görme bozuklukları semptomları gösterirse; katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (SSK) gibi nadir görülen hastalıklar gibi olası nedenlerin değerlendirilmesi için hasta bir göz doktoruna başvurmalıdır.

Özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli uygulandığında, herhangi bir inhale kortikosteroid ile sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkiler, oral kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında çok daha düşük olasılıkla ortaya çıkar. Olası sistemik etkiler Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadiren bir dizi psikolojik veya davranışsal etkilerdir (psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda)). Bu nedenle, hastanın düzenli olarak muayene edilmesi ve inhale kortikosteroid dozunun, astımın etkin şekilde kontrol edilebildiği en düşük doza indirilmesi önemlidir.

Yüksek doz inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi, adrenal baskılanma ve akut adrenal krizle sonuçlanabilir. Yüksek doz flutikazon propiyonat (tipik olarak ≥ 1000 mikrogram/gün) alan çocuk ve 16 yaş altındaki adolesanlar özellikle risk taşırlar. 500 ile 1000 mikrogram arasındaki dozlarda kullanılan flutikazon propiyonat ile çok nadir adrenal baskılanma ve akut adrenal kriz vakaları da bildirilmiştir. Akut adrenal krizi potansiyel olarak tetikleyebilecek durumlar, travma, cerrahi, enfeksiyon veya dozun ani olarak düşürülmesidir.

Mevcut semptomlar genellikle belirsizdir ve iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç düzeyinde düşüklük, hipoglisemi ve nöbetleri içerebilir. Stres dönemleri veya elektif cerrahi söz konusu ise, ek sistemik kortikosteroid tedavi düşünülmelidir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisinin yararları, oral steroid gereksinimini en aza düşürür, ama oral steroidden inhale steroide geçen hastalarda, adrenal rezervde bozulma açısından risk önemli bir süre boyunca devam eder. Geçmişte yüksek doz acil kortikosteroid tedavi gereksinimi olmuş olan hastalar da risk altında olabilir. Bu rezidüel bozukluk olasılığı, acil durumlarda ve stres oluşturma olasılığı olan elektif durumlarda akılda tutulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavi göz önünde bulundurulmalıdır. Adrenal bozukluğun derecesi, elektif işlemler öncesinde uzman tavsiyesi gerektirebilir. Olası adrenal fonksiyon bozukluğu durumlarında, hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal (HPA) aks fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

Flutikazon propiyonat güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombine edildiğinde, sistemik yan etki riski artar (bkz. Bölüm 4.5).

Hastaya, bu sabit dozlu kombinasyon inhalerinin profilaktik bir tedavi olduğu ve bu nedenle, optimum yarar için, semptom bulunmasa bile düzenli olarak kullanılması gerektiği anlatılmalıdır.

Ara kamara (spacer) kullanımı, akciğerde birikimde artışa ve sistemik emilim ve sistemik advers etkilerde potansiyel olarak artışa yol açabilir.

Flutikazon ve formoterolün sistemik dolaşıma ulaşan fraksiyonları primer olarak karaciğerden metabolize olduğu için, ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda artan maruziyet beklenebilir.

Pediyatrik popülasyon

Uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisi alan çocukların boylarının düzenli olarak takip edilmesi önerilir. Büyüme yavaşlamışsa, inhale kortikosteroid dozunun mümkünse etkin astım kontrolünün sürdürülebileceği en düşük doza düşürülmesi hedefi ile tedavi değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastanın bir pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat'ın bireysel bileşenler üzerine rapor edilen olası sistemik etkileri, Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal supresyon ve çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliğidir. Ayrıca çocuklar hiperaktivite ve sinirlilik de dahil olmak üzere anksiyete, uyku bozuklukları ve davranışsal değişiklikler yaşayabilir (bkz. Bölüm 4.8).

5 yaşın altındaki çocuklarda LUTİCASS kullanımı ile ilgili olarak sınırlı veriler vardır. LUTİCASS'ın 5 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması ÖNERİLMEMEKTEDİR.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LUTİCASS ile ilgili olarak resmi ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

LUTİCASS'ın ayrı bir bileşeni olan flutikazon propiyonat, CYP 3A4'ün bir substratıdır. CYP 3A4 inhibitörleri ile (ör. ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nelfinavir, saquinavir, ketokonazol, telitromisin) birlikte tedavigörmenin sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Yarar, sistemik kortikosteroid yan etki riskini arttırmadığı sürece kombine kullanımdankaçınılmalıdır; bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (loop veya tiazid diüretikleri gibi) uygulanmasından kaynaklanan EKG değişiklikleri ve/veya hipokalemi, β agonistlerle akut şekilde kötüleşebilir (özellikle önerilen β agonist dozu aşılsa). Bu etkilerin klinik önemi bilinmemesine rağmen, bir β agonist, potasyum tutucu olmayan diüretiklerle birlikte uygulanırken dikkatli olunması

tavsiye edilir. Ksantin türevleri ve glukokortikosteroidler, β agonistlerin olası hipokalemik etkilerini artırabilir.

Ayrıca, L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, β_2 sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı bozabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özelliklere sahip olan ajanlar dahil olmak üzere monoaminooksidaz inhibitörleri ile birlikte eş zamanlı tedavi, hipertansif reaksiyonlara neden olabilir.

Eş zamanlı olarak halojenli hidrokarbonlarla anestezi alan hastalarda, aritmi riski yüksektir. Diğer β adrenerjik ilaçların eş zamanlı kullanımının potansiyel olarak aditif etkisi olabilir.

Dijital glikozitlerle tedavi edilen hastalarda, hipokalemi aritmi riskini artırabilir.

Diğer β_2 agonistlerde olduğu gibi formoterol fumarat, trisiklik antidepressanlar veya monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi edilmekte olan hastalarda ve bu ilaçların kullanımı kesildikten sonraki iki haftalık süre boyunca veya antipsikotikler (fenotiyazinler gibi), kinidin, disopiramid, prokainamid ve antihistaminikler gibi QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ventriküler aritmi riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Herhangi bir yoldan ek adrenerjik ilaç uygulanacaksa, dikkatli kullanılmalıdır, çünkü formoterolün farmakolojik olarak öngörülebilir sempatik etkileri potansiyalize olabilir.

β -adrenerjik reseptör antagonistleri (β -blokerler) ve formoterol fumarat eşzamanlı olarak uygulandıklarında, birbirinin etkisini inhibe edebilir. β blokerler, astım hastalarında ciddi bronkospazm da oluşturabilir. Bu nedenle, astımı olan hastalar normalde β blokerlerle tedavi edilmemelidir ve buna glokom tedavisi için kullanılan göz damlaları da dahildir. Ancak, belli koşullarda (ör. miyokard enfarktüsü sonrasında profilaksi olarak), astımlı hastalarda β bloker kullanımına alternatif olabilecek kabul edilebilir başka bir tedavi olmayabilir. Bu durumda, kardiyoselektif β blokerler düşünülmelidir, ancak bunlar dikkatli uygulanmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda, tek başına veya birlikte ama ayrı inhalelerle uygulanan flutikazon propiyonat ve formoterol fumaratın veya bu sabit doz kombinasyonunun kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik esnasında LUTİCASS uygulanması önerilmez ve sadece anne için beklenen yarar, fetus için olası riskten daha fazla ise düşünülmelidir. Bu durumda, uygun astım kontrolünü sürdürebilecek en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

β -agonistin uterus kontraktilesini engelleme potansiyeli nedeni ile doğum esnasında astım kontrolü için LUTİCASS kullanımı sadece yararın riske baskın olduğu hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Flutikazon propiyonat veya formoterol fumaratın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü emen çocuk için risk göz ardı edilemez. Bu nedenle, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat uygulamasını takiben fertilite üzerindeki etkilerle ilgili olarak veri yoktur. Hayvan çalışmalarında, etkin maddelerin klinik olarak uygun dozlarının uygulanmasını takiben fertilite üzerinde etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUTİCASS'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir etkisi vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik geliştirme esnasında flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda verilmiştir (sistem organ sınıfına göre sıralanmıştır). İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasının temelini aşağıdaki sıklık kategorileri oluşturmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ve $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ < $1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut

verilerle ölçülemiyor). Her sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiye derecesi sırasına göre sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Pnömoni (KOAH'lı hastalarda)
Seyrek: Oral kandidiazis, oral mantar enfeksiyonları, sinüzit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia gibi uyku bozuklukları
Seyrek: Anormal rüyalar, ajitasyon
Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, anksiyete, depresyon, agresyon, davranış değişiklikleri (ön planda çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, tremor, baş dönmesi
Seyrek: Disgözi

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar, ventriküler ekstrasistoller
Seyrek: Anjina pektoris, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Astım alevlenmesi, disfoni, boğaz iritasyonu
Seyrek: Dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu
Seyrek: Diyare, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü
Seyrek: Kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Periferik ödem, asteni

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasını takiben hırıltılı solunumda hızlı bir artış ve nefes darlığı ile birlikte paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili bir inhale bronkodilatatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. LUTİCASS hemen kesilmelidir, hasta değerlendirilmelidir ve gerekirse alternatif tedavi başlatılmalıdır.

LUTİCASS, hem flutikazon propiyonat, hem de formoterol fumarat içerdiği için, bu maddeler için bildirilen aynı istenmeyen etki tablosu ortaya çıkabilir. Aşağıdaki istenmeyen etkiler flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat ile ilişkilidir, ama flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun klinik ilaç geliştirilme süreci esnasında gözlenmemiştir:

Flutikazon propiyonat: Ürtiker, kaşıntı, anjioödem (esas olarak yüz ve orofarenkste), anafilaktik reaksiyonlar gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları. Özellikle uzun süreler için reçete edilen yüksek dozlarda inhale steroidlerin sistemik etkileri ortaya çıkabilir. Bunlar Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanma, çocuk ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom, kontüzyon, cilt atrofisi ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığı içerebilir. Strese adapte olabilmeye becerisi bozulabilir. Ancak, tarif edilen sistemik etkilerin ortaya çıkma olasılığı oral kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, inhale kortikosteroidlerde çok daha düşüktür. Yüksek doz inhale kortikosteroid ile uzun süreli tedavi, klinik olarak önemli adrenal baskılanma ve akut adrenal kriz ile sonuçlanabilir. Stres dönemlerinde (travma, cerrahi, enfeksiyon) ek sistemik kortikosteroid tedavi gerekli olabilir.

Formoterol fumarat: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (hipotansiyon, ürtiker, anjiyönötik ödem, kaşıntı, ekzantem), QTc aralığında uzama, hipokalemi, bulantı, miyalji, yüksek kan laktat düzeyleri. Formoterol gibi β_2 agonistlerle tedavi kanda insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimciklerinin düzeylerinde artışla sonuçlanabilir.

Etkin madde olarak sodyum kromoglikat kullanan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

LUTİCASS'a karşı nadir olarak aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkarsa, tedavi, herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonunda olduğu gibi standart tedaviye uygun şekilde başlatılmalıdır (antihistaminikler ve gerektiğinde diğer tedaviler). LUTİCASS'ın hemen kesilmesi gerekli olabilir ve gerekirse, alternatif astım tedavisinin başlatılması gerekli olabilir.

Disfoni ve kandidiazis, ürün kullanıldıktan sonra gargara yaparak veya ağız su ile çalkalanarak veya dişler fırçalanarak hafifletilebilir. Semptomatik kandidiazis, LUTİCASS ile tedaviye devam ederken, topikal anti-fungal tedavi ile tedavi edilebilir.

Pediyatrik popülasyon

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat bireysel bileşenleri için rapor edilen olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal supresyon ve çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliğidir. Çocuklar ayrıca hiperaktivite ve huzursuzluk dahil olmak üzere anksiyete, uyku bozuklukları ve davranışsal değişiklikler yaşayabilir. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat ile yapılan çalışmalar, 5-12 yaş arası çocuklarda flutikazon monoterapisi ve 4-12 yaş arası çocuklarda flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında benzer güvenlik ve tolere edilebilirlik profili göstermiştir. 208 çocukta 24 hafta boyunca flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat ile uzun süreli tedavi herhangi bir büyüme geriliği veya adrenal supresyon belirtisi göstermemiştir. 5-12 yaşları arasındaki çocuklarda yapılan başka bir farmakodinamik çalışma, flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat ile tedaviden sonra, 2 hafta boyunca flutikazon monoterapisine kıyasla, benzer düşük bacak büyüme hızını göstermiştir.

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

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile aşırı doz konusunda klinik çalışma verileri yoktur, ama her iki ilaçla ilgili doz aşımı konusunda veriler aşağıda verilmiştir:

Semptomlar

Formoterol fumarat:

Formoterolle doz aşımı, β_2 agonistler için tipik olan etkilerde alevlenmeye yol açabilir; bu durumda aşağıdaki advers olaylar ortaya çıkabilir: anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, çarpıntılar, taşikardi, aritmi, uzamış QTc aralığı, baş ağrısı, tremor, sinirlilik, kas krampları, ağız kuruluğu, insomni, yorgunluk, halsizlik, nöbetler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı ve kusma.

Flutikazon propiyonat:

Flutikazon propiyonat ile akut doz aşımı, genellikle klinik bir problem oluşturmaz. Kısa bir süre içinde büyük miktarda ilacın inhale edilmesinin tek zararlı etkisi hipotalamo-hipofizer, adrenokortikal (HPA) aks fonksiyonunun baskılanmasıdır. HPA aks fonksiyonu, genellikle birkaç gün içinde düzelir (plazma kortizol düzeyleri ile doğrulanır). Astımı kontrol etmek için inhale kortikosteroid ile tedavi önerilen dozda devam ettirilmelidir.

Nadir akut adrenal kriz vakaları bildirilmiştir. Yüksek dozlarda (tipik olarak ≥ 1000 mikrogram/gün) flutikazon propiyonat alan çocuklar ve 16 yaşın altındaki adolesanlar özellikle risk taşıyabilir. Mevcut semptomlar genellikle belirsizdir (iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma ve hipotansiyon). Adrenal krizin tipik semptomları, bilinç düzeyinde azalma, hipoglisemi ve/veya nöbetlerdir.

Çok yüksek dozların kronik kullanımını takiben, adrenal kortekste bir miktar atrofi ve HPA aks baskılanması ortaya çıkabilir. Adrenal rezervin takibi gerekli olabilir. Olası sistemik yan etkiler Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanma, çocuk ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomdur (bkz. Bölüm 4.4).

Tedavi

Formoterol fumarat:

Formoterolün doz aşımının tedavisi, ilacın kesilmesi ile birlikte uygun semptomatik ve/veya destekleyici tedavinin başlatılmasından oluşur. Kardioselektif β reseptör blokerlerin akılcı kullanımı düşünülmelidir (bu ilaçların bronkospazmı indükleyebileceği unutulmamalıdır. Formoterol doz aşımı vakalarında diyalizin yararlı olup olmadığını belirlemek için kanıtlar yetersizdir. Kardiyak takip önerilir.

LUTİCASS tedavisinin, ilacın β agonist bileşeninin doz aşımına bağlı olarak kesilmesi gerekiyorsa, uygun steroid replasman tedavisinin başlatılması düşünülmelidir. Hipokalemi gelişebileceği için serum potasyum düzeyleri takip edilmelidir. Potasyum replasmanı düşünülmelidir.

Flutikazon propiyonat:

Kronik doz aşımının yönetiminde, stres durumlarında oral veya sistemik kortikosteroidler gerekli olabilir. Kronik doz aşımı olduğu kabul edilen bütün hastalar steroide bağımlı gibi kabul edilerek sistemik kortikosteroidin uygun idame dozu ile tedavi edilmelidir. Hasta stabilize olduğunda, semptom kontrolü için tedaviye önerilen dozda bir inhale kortikosteroid ile devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolları hastalıkları için kullanılan ilaçlar, kortikosteroidlerle veya antikolinergikler hariç diğer ilaçlarla kombine edilmiş adrenerjikler
ATC kodu: R03AK11

Etki mekanizması

LUTİCASS, hem flutikazon propiyonat, hem de formoterol fumarat içerir. Etki mekanizmaları, her bileşen için aşağıda açıklanmıştır. Bu ilaçlar, iki ilaç sınıfını temsil eder (sentetik bir kortikosteroid ve selektif, uzun etkili bir β_2 adrenerjik reseptör agonist) ve diğer

inhale kortikosteroid ve uzun etkili β_2 adrenerjik agonist kombinasyonlarında olduğu gibi, astım alevlenmelerinde azalma ile ilişkili ilave etkiler gözlenir.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat, inhalasyon yolu ile verildiğinde akciğerlerde güçlü antienflamatuar aktivitesi olan sentetik bir üç florlu glukokortikoiddir. Flutikazon propiyonat, astım semptomlarını ve alevlenmelerini azaltır ve sistemik olarak uygulanan kortikosteroidlere göre daha az yan etkisi vardır.

Formoterol fumarat

Formoterol fumarat, uzun etkili selektif bir β_2 adrenerjik reseptör agonisttir. İn hale formoterol fumarat, lokal olarak akciğerlerde bir bronkodilatatör olarak etki gösterir. Bronkodilatatör etkinin başlangıcı hızlıdır (1-3 dakika içinde) ve tek bir doz sonrasında etki süresi en az 12 saattir.

Farmakodinamik etkiler

Erişkinler ve adolesanlarda yapılan 12 haftalık klinik çalışmalarda, formoterolün flutikazon propiyonata eklenmesi, astım semptomlarını hafifletmiş, akciğer fonksiyonunu düzeltilmiş ve alevlenmeleri azaltmıştır. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun terapötik etkileri, tek başına flutikazon propiyonatin etkilerinin önüne geçmiştir. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunu flutikazon propiyonat ile karşılaştıran uzun süreli veri yoktur.

8 haftalık bir klinik çalışmada, flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile akciğer fonksiyonu üzerindeki etki, en az, ayrı inhalelerle uygulanan flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat kombinasyonunun etkisine eşit bulunmuştur. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunu flutikazon propiyonat ve formoterol fumaratla karşılaştıran uzun süreli veriler yoktur. Erişkin ve adolesan hastaları içeren 12 aya kadar süren çalışmalarda, flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun terapötik etkilerinde azalma belirtisi gözlenmemiştir.

Semptom bazlı sonlanım noktaları için, flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu doz-yanıt eğilimleri gözlenmiştir (daha ciddi astımı olan hastalarda, düşük doz LUTİCASS'dan yüksek doz LUTİCASS'a doğru yarar artar).

Pediyatrik popülasyon

12 haftalık çift kör bir çalışmada, 5-11 yaşları arasındaki 512 çocuk, flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat (günde iki kez 50/5 mikrogramın 2 inhalasyonu), flutikazon/salmeterol veya flutikazon monoterapisine randomize edilmiştir. Yapılan çalışmaya göre; flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat (günde iki kez 50/5 mikrogram, 2 puf) terapisinin flutikazon monoterapisine göre daha üstün olduğu ve flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında doz öncesi 1.saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (ZEV_1)'de başlangıç çizgisinden doz sonrası 12 haftaya kadar ZEV_1 'de ve dozdan 4 saat sonrasında ZEV_1 eğri altında kalan alan (EAA)'ya geçiş ile ilgili olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu (günde iki

kez 50/5 mikrogram, 2 puf) ile 12 haftalık tedavi boyunca doz öncesi ZEV₁'deki değişiklik, flutikazon monoterapisinden daha üstün değildi, ancak bu son noktadaki flutikazon/salmeterolden daha düşük olmadığı bulunmuştur.

Uzun vadeli güvenlik için 6 aylık uzatma fazını içeren ikinci bir 12 haftalık bir pediyatrik çalışmada, 4 ile 12 yaş arasındaki 210 çocuk flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun idame dozu (günde iki kere 50/5 mikrogramlık 2 inhalasyon) veya flutikazon / salmeterol ile tedavi edilmiştir. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu (günde iki kez 50/5 mikrogramın 2 inhalasyonu) flutikazon / salmeterolden daha düşük değildi. 205 hasta daha sonra flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat aldığı 6 aylık uzatma aşamasını tamamladı (günde iki kez 2 adet 50/5 mikrogram inhalasyonu). Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu güvenli ve iyi tolere edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Flutikazon propiyonat

Emilim:

İnhalasyonu takiben flutikazon propiyonatın sistemik emilimi esas olarak akciğerlerde gerçekleşir ve 500 ile 2000 mikrogram doz aralığının üzerinde, dozla doğrusal şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Emilim başlangıçta hızlıdır ve daha sonra uzatılmış olarak devam eder. İşaretli ve işaretsiz ilacın oral doz uygulamasını kullanan yayınlanmış çalışmalar, flutikazon propiyonatın mutlak oral sistemik biyoyararlanımının ihmal edilebilir düzeyde olduğunu (<%1) göstermiştir (gastrointestinal sistemden tam olmayan emilim ve yoğun ilk geçiş metabolizması nedeni ile).

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben, flutikazon propiyonat vücutta yoğun olarak dağılır. Flutikazon propiyonatın başlangıç dağılım fazı hızlıdır ve yüksek yağ çözünürlüğü ve doku bağlanması ile uyumludur. Dağılım hacmi ortalama olarak 4,2 L/kg'dir. İnsan plazma proteinlerine bağlanan flutikazon propiyonat yüzdesi, ortalama olarak %91'dir. Flutikazon propiyonat eritrositlere zayıf olarak ve geri dönüşümlü olarak bağlanır ve insan transkörtinine anlamlı düzeyde bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonatın toplam klirensi yüksektir (ortalama, 1.093 mL/dk); böbrek klirensi toplam klirensin %0,02'sinden azından sorumludur. Çok yüksek klirens oranı, yoğun karaciğer klirensini gösterir. İnsanda dolaşımda saptanmış olan tek metabolit, flutikazon propiyonatın 17β-karboksilik asid türevidir. Bu metabolit, sitokrom P450 3A4 izoform alt ailesi (CYP 3A4) yolağı vasıtası ile oluşur. Bu metabolitin insan akciğer sitozölünün glukokortikoid reseptörüne *in vitro* olarak afinitesi ana ilaca göre daha azdır (yaklaşık olarak 1/2000). Kültür yapılmış insan hepatoma hücreleri kullanılarak *in vitro* olarak saptanan diğer metabolitler insanda saptanmamıştır.

Eliminasyon:

Oral dozun %87 – 100'ü feçesle atılır (%75 kadarı ana bileşik olarak). Aktif olmayan majör bir metabolit de vardır.

İntravenöz doz uygulamasını takiben, flutikazon propiyonat polieksponansiyel kinetik gösterir ve terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 7,8 saattir. Radyoaktif işaretli bir dozun %5'den azı idrarda metabolitler olarak atılır ve geri kalanı feçeste ana ilaç ve metabolitler olarak atılır.

Formoterol fumarat

Formoterolün plazma farmakokinetiği ile ilgili veriler, önerilen sınırların üzerindeki dozların inhalasyonu sonrasında sağlıklı gönüllülerden ve terapötik dozların inhalasyonu sonrasında KOAH hastalarından elde edilmiştir.

Emilim:

Formoterol fumaratın sağlıklı gönüllüler tarafından tek bir 120 mikrogramlık dozunun inhalasyonu sonrasında, formoterol hızla plazma içine emilmiştir ve inhalasyondan sonra 5 dakika içinde 91,6 pg/ml'lik maksimum konsantrasyona ulaşmıştır. Günde iki kere 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile 12 hafta tedavi edilen KOAH hastalarında, formoterolün plazma konsantrasyonları, inhalasyondan sonra 10. dakikada, 2. saatte ve 6. saatte, sırası ile 4 ile 8,9 pg/mL ve 8 ile 17,3 pg/mL arasında değişmiştir.

Kuru toz (12-96 mikrogram) veya aerosol formülasyonların inhalasyonu sonrasında, formoterolün ve/veya bunun (RR) ve (SS)- enantiomerlerinin kümülatif üriner atılımını araştıran çalışmalar, emilimin dozla birlikte doğrusal olarak arttığını göstermiştir.

Günde iki kere 12 veya 24 mikrogram formoterol dozunun 12 hafta süre ile uygulanması sonrasında, değişmemiş formoterolün idrarla atılımı astımı olan erişkin hastalarda %63-73 oranında, KOAH olan erişkin hastalarda %19-38 oranında ve çocuklarda %18-84 oranında artmıştır. Bu durum, tekrarlanan doz uygulamasından sonra formoterolün plazmada az bir miktar ve kendi kendini sınırlar derecede biriktiğini göstermektedir.

Dağılım:

Formoterolün plazma proteinlerine bağlama oranı %61 – 64'dür (%34 primer olarak albümine).

Terapötik dozlarla ulaşılan konsantrasyon aralığında, bağlanma bölgelerinde doygunluk yoktur. Plazma proteinlerine bağlanma derecesini değerlendirmek için kullanılan formoterol konsantrasyonları, tek bir 120 mikrogramlık dozun inhalasyonu sonrasında plazmada elde edilen konsantrasyondan daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Formoterol ilk olarak metabolizma ile elimine olur ve direk glukuronidasyon biyotransformasyon majör yolağıdır (O-demetilasyonu takip eden glukuronidasyon başka bir yolaktır). Minör yolaklar, formoterolün sülfat konjugasyonu ve deformilasyonu ve bunu takiben sülfat konjugasyonunu içerir. Çok sayıda izoenzim, formoterolün glukuronidasyonunu

(UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunu (CYP 2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) katalizler ve sonuç olarak metabolik ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. Formoterol, terapötik konsantrasyonlarda, sitokrom P450 izozimlerini inhibe etmemiştir. Formoterol kinetiği, tek uygulama ve tekrarlayan uygulamalardan sonra benzerdir (oto-indüksiyon veya metabolizma inhibisyonu olmadığını gösterir).

Eliminasyon:

Günde 2 kere 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile 12 hafta süre tedavi edilen astımlı ve KOAH'lı hastalarda, sırası ile dozun yaklaşık olarak %10 ve %7'si idrarda değişmemiş formoterol olarak elde edilmiştir. Astımlı çocuklarda, dozun yaklaşık olarak %6'sı, 12 ve 24 mikrogramın çok sayıda uygulanması sonrasında, idrarda değişmemiş formoterol olarak elde edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde tek doz sonrasında (12-120 mikrogram) ve astımlı hastalarda tek ve tekrarlanan dozlardan sonra, (R,R) ve (S,S)-enantiyomerler, idrarda elde edilen değişmemiş formoterolün sırası ile %40 ve %60'ından sorumludur.

3H-formoterolün tek bir oral dozu sonrasında, dozun % 59 – 62'si idrarda ve %32-34'ü feçeste elde edilmiştir. Formoterolün renal klirensi 150 mL/dk'dir.

İnhalasyondan sonra, sağlıklı gönüllülerde plazma formoterol kinetiği ve üriner atılım hızı verileri, bifazik eliminasyonu göstermektedir. (R, R)- ve (S, S)-enantiyomerlerin terminal eliminasyon yarı ömürleri, sırası ile 13,9 ve 12,3 saattir. Pik atılım 1,5 saat içinde hızla gerçekleşir. Dozun yaklaşık olarak %6,4–8'i idrarda değişmemiş formoterol olarak elde edilmiştir ((R, R) - ve (S, S)-enantiyomerler sırası ile %40 ve %60 oranında katkıda bulunur).

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat kombinasyonu:

Bir dizi çalışmada, LUTICASS'da bulunan flutikazon propiyonat ve formoterol fumaratın farmakokinetik özellikleri incelenmiş ve birlikte ve ayrı ayrı verilen her bir bileşen ile karşılaştırılmıştır.

Bununla birlikte, farmakokinetik çalışmaların kendi içlerinde ve aralarında yüksek düzeyde değişkenlik söz konusudur. Genel olarak, flutikazon ve formoterolün bu sabit kombinasyonla gerçekleşen sistemik maruziyetinin, birlikte verilen her bileşene göre daha az olma eğilimi vardır.

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ve iki bileşen arasında farmakokinetik eşdeğerlik gösterilmemiştir. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile flutikazon propiyonat ve formoterol fumarat arasında uzun süreli karşılaştırmalı veriler yoktur (bkz. Bölüm 5.1).

Emilim:

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat kombinasyonu– flutikazon propiyonat

Sağlıklı gönüllüler tarafından 125 mikrogram flutikazon propiyonat /5 mikrogram formoterol fumarat inhalerin 2 aktüasyonu ile verilen tek bir 250 mikrogram flutikazon propiyonat dozunun inhalasyonunu takiben, flutikazon propiyonat hızla plazma içine emilmiştir ve

inhalasyondan sonra 45 dakika içinde 32,8 pg/ml'lik maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile tek flutikazon propiyonat dozları alan astımlı hastalarda, 100 mikrogram/10 mikrogramlık (50 mikrogram flutikazon propiyonat /5 mikrogram formoterol fumarat inhalerden 2 puf) ve 250 mikrogram/10 mikrogramlık (125 mikrogram flutikazon propiyonat /5 mikrogram formoterol fumarat inhalerden 2 puf) dozlar için 20 dakika ve 30 dakika içinde sırası ile 15,4 pg/mL'lik ve 27,4 pg/mL'lik ortalama maksimum plazma konsantrasyonları elde edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çoklu doz çalışmalarında, 100 mikrogram/10 mikrogram, 250mikrogram/10mikrogram ve 500 mikrogram/20mikrogramlık flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu dozları, sırası ile 21,4, 25,9 – 34,2 ve 178 pg/mL'lik ortalama maksimum plazma flutikazon konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır. 100 mikrogram/10 mikrogram ve 250 mikrogram/10 mikrogram dozlarının verileri, kamara içermeyen bir cihaz kullanılarak ve 500 mikrogram/20 mikrogram dozunun verileri kamara içeren bir cihaz kullanılarak elde edilmiştir. Ara kamara (spacer) kullanımı, sağlıklı gönüllülerde flutikazonunun ortalama sistemik biyoyararlanımı (akciğer emilimine eşittir), tek başına ölçülü doz inhaler vasıtası ile uygulanan Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, %35 oranında artırmaktadır.

Flutikazon propiyonat/formoterol fumarat kombinasyonu-formoterol fumarat

Sağlıklı gönüllülerde 250 mikrogram flutikazon propiyonat /10 mikrogram formoterol fumarat inhalerin 2 pufu ile verilen tek bir 20 mikrogramlık flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu dozunu takiben, inhalasyondan sonra 6 dakika içinde 9,92 pg/mL'lik ortalama maksimum plazma formoterol konsantrasyonu elde edilmiştir. Çoklu dozları takiben, 250 mikrogram/10 mikrogram inhalerin 2 pufu ile verilen 20 mikrogramlık flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu dozları 34,4 pg/mL'lik ortalama maksimum plazma formoterol konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır.

Ara kamara (spacer) kullanımı, sağlıklı gönüllülerde formoterolün ortalama sistemik biyoyararlanımı, tek başına ölçülü doz inhaler vasıtası ile uygulanan flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, %25 oranında azaltmaktadır. Bu durum, muhtemelen ara kamara (spacer) kullanıldığında gastrointestinal sistemden emilimin azalması (akciğer emiliminde beklenen artışı dengeler) ile ilişkilidir.

Dağılım:

LUTİCASS'da bulunan flutikazon propiyonat ve formoterol fumarata özgü olarak plazma proteinlerine bağlanma ile ilgili veriler yoktur.

Biyotransformasyon:

LUTİCASS'ın inhalasyonu ile uygulanan flutikazon propiyonat veya formoterol fumaratın metabolizması ile ilgili spesifik bir veri yoktur.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonat

250 mikrogram flutikazon propiyonat /10 mikrogram formoterol fumarat kombinasyonunun 2 pufu ile verilen flutikazon propiyonat inhalasyonunu takiben, flutikazon propiyonatın terminal yarı ömrü yaklaşık olarak 14,2 saattir.

Formoterol fumarat

250 mikrogram flutikazon propiyonat /10 mikrogram formoterol fumarat kombinasyonunun 2 pufu ile verilen formoterol fumarat inhalasyonunu takiben, formoterol fumaratın terminal yarı ömrü yaklaşık olarak 6,5 saattir. LUTİCASS ile verilen tek doz formoterol fumaratın %2'den azı idrarla atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarında birlikte veya ayrı ayrı verilen formoterol fumarat ve flutikazon propiyonat ile gözlenen toksisite, genel olarak artmış farmakolojik aktivite ile ilişkili etkilendirilir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler, formoterol uygulaması ile ilişkilidir ve hiperemi, taşikardi, aritmiler ve miyokard lezyonlarını içerir. Kombinasyon uygulandığında, ne toksisitede artış, ne de beklenmeyen bulgular gözlenmiştir.

Sıçanlar ve tavşanlarda flutikazon propiyonat/formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile yapılan üreme çalışmaları, iki bileşenin bilinen embriyo-fetal etkilerini doğrulamıştır (fetal büyüme geriliği, yetersiz ossifikasyon, embriyo ölümü, damak yarığı, ödem ve iskelet farklılıkları). Bu etkiler, klinik maksimum önerilen dozla beklenene göre daha düşük maruziyetlerle gözlenmiştir. Formoterole çok yüksek sistemik maruziyetle, erkek sıçanlarda fertilitede bir miktar azalma gözlenmiştir.

Standart *in vitro* ve *in vivo* testlerde, ne formoterol fumarat, ne de flutikazon propiyonat, ayrı ayrı test edildiğinde, genotoksik bulunmamıştır. Kombinasyonla karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Flutikazon propiyonat için karsinojenik potansiyel tanımlanmamıştır. Formoterol uygulamasını takiben dişi fareler ve sıçanlarda üreme sisteminde selim tümörlerin insidansında hafif bir artış gözlemlenmiştir. Bu etki, yüksek dozlarda β_2 agonistlere uzun süre maruziyet sonrasında kemirgenlerde gözlenen ilaç sınıf etkisi olarak kabul edilir ve insanda potansiyel karsinojenite riskine işaret etmez.

HFA 227 ile yapılan klinik öncesi çalışmalar, insanda özel bir tehlike göstermemiştir (tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite ve üreme ile ilgili toksisite konusunda yapılan çalışmalara dayalı olarak).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon (PVP) K 25

Polietilen glikol (PEG) 1000

HFA 227 ea pharma grade

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

Buzdolabına koymayınız veya dondurmayınız. İnhaler donma şartlarına maruz kalırsa, hastaya inhaleleri oda sıcaklığında 30 dakika ısıtması ve daha sonra inhaleleri tekrar kurması tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Kap basınçlı sıvı içerir. 50°C üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız. Boş görünse bile, delmeyiniz, kırmayınız veya yakmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

LUTİCASS 50 mcg/5 mcg aerosol inhalasyonu, süspansiyon, 120 dozluk ölçüm valfli 14 ml alüminyum vialler (tüp) içermektedir. Her kanister (tüp ve valf) kullanımının amacına uygun bir şekilde gerekli püskürtmeyi yapması için bir toz kapağı donanımlı gri gövde ve açık gri kapağa sahip, 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/543

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ