

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUXNİD 2/400 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Karmoterol hidroklorür*	2,2 mcg
Siklesonid	400 mcg

*2 mcg Karmoterol'e eşdeğer

Yardımcı madde:

Laktoz	12,5978 mg
--------	------------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister.

Blisterlenebilen alüminyum folyo içerisinde beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LUXNİD, yalnızca oral inhalasyon yoluyla kullanılmak içindir.

İnhalasyon her gün, aynı saatte yapılmalıdır.

LUXNİD akut astım ve KOAH ataklarında kullanılmaz. Akut ataklar meydana geldiğinde kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmalıdır.

LUXNİD dozu hastanın kişisel ihtiyacına göre ayarlanmalı ve terapötik amaca ulaşılmasını sağlayan en düşük dozda uygulanmalıdır.

Astım

Astım hastalarında önerilen doz günde bir kez bir veya iki LUXNİD inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

Hastalık semptomları LUXNİD ile tedaviye başlandıktan sonraki ilk 24 saat içinde düzelmeye başlar. Astım kontrol altına alındıktan sonra LUXNİD'in dozu hastanın bireysel durumuna göre şekillendirilir ve hastalığın iyi bir şekilde kontrol edilebileceği minimum idame dozu tercih edilir.

Astım yakınmaları şiddetli olan hastalarda akut atak riski mevcut olup bu hastaların akciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere muayenelerini düzenli şekilde sürdürmeleri gerekir. Astım semptomlarını gidermeye yönelik kısa etkili bronkodilatör kullanımının artışı hastalığın kontrolünde bozulma olduğuna işaret eder. Kısa etkili bronkodilatör kullanımının hastaya sağladığı rahatlama azalmış ise ya da eskisinden daha fazla sayıda inhalasyona ihtiyacı söz konusu olmaya başladıysa hekime başvurulması zorunludur.

Bu durumda hastanın antiinflamatuvar tedavinin artırılması yönündeki ihtiyacı göz önünde bulundurularak tekrar değerlendirilmesi gerekir (örn. LUXNİD dozunun artırılması ya da oral kortikosteroid tedavisine geçilmesi). Ciddi astım alevlenmeleri olağan şekilde tedavi edilmelidir.

KOAH

KOAH hastalarında önerilen doz günde bir kez bir veya iki LUXNİD inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

Uygulama şekli:

LUXNİD, sadece oral inhalasyon içindir.

İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her doz uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

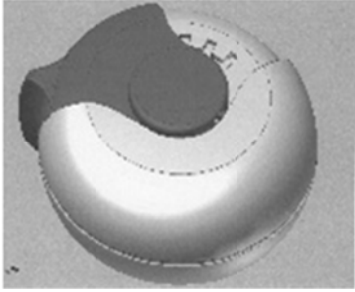
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermelidir.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

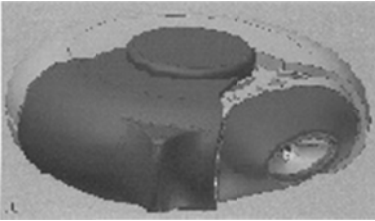
KAPALI

İnhalasyon cihazını kutusundan çıkardığınızda, kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde, ayrı ayrı korunmuş olarak, toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz, tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazının üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazını kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

LUXNİD İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda inhalasyon cihazını korur.

1. Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazını, ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2. İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız, asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız, nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3. Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse, 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

LUXNİD'in içeriğindeki karmoterolün böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik veri mevcut değildir. LUXNİD'in içeriğindeki siklesonid için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak, ağır karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde ilaç dozuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) karmoterol kullanımına yönelik veri mevcut değildir. Bu nedenle LUXNİD'in pediyatrik popülasyonda kullanılmaması önerilir.

Geriatrik popülasyon:

LUXNİD'in içeriğindeki siklesonid için geriatrik popülasyonda doz ayarlanması gerekmemele birlikte karmoterolün bu yaş grubunda kullanımına yönelik veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LUXNİD karmoterole, siklesonide ve/veya ürünün içindeki yardımcı madde laktoza karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

LUXNİD inhale bir kortikosteroid olan siklesonid içermektedir. Diğer tüm inhale kortikosteroid içeren ilaçlarda olduğu gibi LUXNİD de, aktif veya semptomsuz akciğer tüberkülozu olan ya da fungal, virütik veya bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karmoterol hidroklorür

Karmoterol; astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

LUXNİD'in içeriğindeki karmoterol, uzun etkili beta₂-adrenerjik agonistler sınıfına dahildir. Uzun etkili diğer bir beta₂-agonist olan salmeterol ile yapılan bir çalışmada, salmeterol ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında astım nedeniyle ölüm oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla 13/13176 ve 3/13179). Astımla ilişkili ölüm oranının karmoterol ile artıp artmadığına dair yeterli çalışma yürütülmemiştir. Uzun etkili beta agonist

preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen lmcl olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

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

LUXNİD, astımda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır. LUXNİD, hafif astım hastalığının başlangıç tedavisi olarak önerilmez.

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

Antienflamatuvar tedavi:

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

Günlük LUXNİD dozu, önerilen maksimum dozu aşmamalıdır.

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, karmoterol dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve en düşük dozda karmoterol içeren etkin LUXNİD dozu kullanılmalıdır.

Hastalığın kötüleşmesi:

LUXNİD, akut bronkospazm epizodlarının tedavisi için (yani kurtarma tedavisi olarak) endike değildir. LUXNİD tedavisi sırasında KOAH'ta kötüleşme görülürse hastanın ve KOAH tedavi rejiminin tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Astım atakları:

Semptomlar devam ettiği takdirde, doktorlar böyle bir gelişmenin genellikle altta yatan durumun kötüleştiğini gösteriyor olması nedeniyle kullanılan astım tedavisini yeniden değerlendirmelidir.

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

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

Kardiyovasküler etkiler ve eşlik eden şartlar:

LUXNİD kullanan hastalarda aşağıdaki durumların varlığında, özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere, özel dikkat ve denetleme gereklidir: İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler (özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok), şiddetli kardiyak dekompanasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, tirotoksikoz, QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama (QTc > 0.44 saniye; Bkz. Bölüm 4.5). Bu tür etkiler olursa tedavinin kesilmesi gerekebilir.

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

Hiperglisemi:

LUXNİD, beta₂ uyarıcı olan karmoterol içermektedir. Beta₂ uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda LUXNİD tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi:

LUXNİD, beta₂-agonist içerdiği için tedavi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı arttırabilir. Hipoksi ve birlikte uygulanan tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebileceğinden, şiddetli astımlı ve şiddetli KOAH'lı hastalarda özel bir dikkat önerilir (Bkz. Bölüm 4.5). Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Paradoksal bronkospazm:

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

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

Siklesonid

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

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

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

Herhangi bir girişim öncesinde inhale kortikosteroidleri özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanan hastaların böbrek üstü bezi yetersizliği açısından uzman gözetimine alınması gerekebilir. Böbrek üstü bezindeki bozulmanın kalıntıları olabileceği göz önüne alınarak tıbbi ya da cerrahi aciller veya stres oluşturan planlı girişimler söz konusu olduğunda bu hastalara uygun kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Oral kortikosteroid kullanan hastalarda inhale siklesonid içeren LUXNİD tedavisine geçilmesi hakkında:

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

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

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

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

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

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

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

Laktoz uyarısı

LUXNİD yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karmoterol hidroklorür

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

Diğer semptomimetik maddelerin birlikte verilmesi, LUXNİD'in istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin karmoterolden kaynaklanan taşikardiyi arttırabilir.

Ksantin türevleri (örn, teofilin), steroidler (örn, prednizolon) veya diüretikler ile birlikte tedavi beta₂-agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4), bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Beta-adrenerjik blokörler (örn, propranolol) LUXNİD'in etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden LUXNİD, zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokörler (timolol içeren göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

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

Antikolinergik ilaçlar karmoterolün bronkodilatör etkisini arttırabilir.

Siklesonid

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

Siklesonid ve aktif metaboliti olan M1'in serum düzeyleri düşüktür. Ancak, CYP3A4 sisteminin güçlü inhibitörlerinin (örneğin itrakonazol, ritonavir ya da nelfinovir) eş zamanlı olarak kullanımı, siklesonid/M1 düzeylerinde artmaya neden olabilir. Klinik açıdan önemli olabilecek istenmeyen etki riski gözardı edilmemelidir.

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

LUXNİD'in içeriğindeki karmoterol ve siklesonid ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen dozlarda oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

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

Diğer glukokortikoidler gibi siklesonidi de gebelik sırasında ancak fetüs için olan potansiyel riskinin anneye sağladığı potansiyel fayda tarafından karşılanması durumunda kullanmak gerekir. Yeterli astım kontrolünü sağlayabilen en düşük dozda siklesonid içeren etkin LUXNİD dozu kullanılmalıdır.

LUXNİD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

LUXNİD'in içeriğindeki karmoterol ve siklesonidin anne sütüne geçişi hakkında bilgi mevcut değildir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LUXNİD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve LUXNİD tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

LUXNİD'in üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUXNİD'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri bilinmemektedir. LUXNİD kullanımı sırasında baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Karmoterol hidroklorür

Persistan astım hastalarıyla gerçekleştirilen randomize, çift-kör, 3 kollu paralel grup çalışmasında HFA pMDI (itici gaz içeren basınçlı doz inhaleri) ile sabahları günde bir kez uygulanan 2 mcg (2×1 mcg ölçülü doz) karmoterol ile gözlenen istenmeyen etkiler; baş ağrısı ve tremor olmuştur. Vital bulgular, serum potasyum seviyelerindeki değişimler ve QTc aralığı üzerindeki etkiler plasebodan anlamlı oranda farklı olmamıştır.

278 KOAH hastasında üç farklı karmoterol dozunun (1, 2 ve 4 mcg) etkinliğinin araştırıldığı 2 haftalık bir çalışmada daha düşük dozlara göre 4 mcg karmoterol dozu sinir sisteminde daha fazla advers olay (baş ağrısı ve tremor bildirmiştir) ile ilişkili olmuştur. Daha düşük karmoterol dozları öksürük ve dispne ile ilişkili olmuştur. EKG bulguları, kan basıncı, serum potasyumu veya glukoz seviyelerinde plasebo ile kıyaslandığında anlamlı değişime yol açmamıştır.

Bununla birlikte karmoterol içeren LUXNİD inhalasyonu ile diğer beta₂ adrenerjik uyarıcılarda gözlenen istenmeyen etkiler meydana gelebilir. Bu etkiler MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre aşağıda listelenmektedir. Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, ürtiker, anjiyonörotik ödem, kaşıntı, egzantem dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, uykusuzluk, baş dönmesi, tat alma duyusu bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, titreme, parestezi, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyonlar, iskemik kalp hastalığı, taşikardi, elektrokardiyogramda QT uzaması, anjina pektoris, atriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük, orofaringeal ağrı, rinore, solunum yolu konjesyonu, paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm, boğaz irritasyonu, akut astım alevlenmesi, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu, bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmı, miyalji, kas-iskelet ağrısı, kas krampları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipokalemi, diyabet ve hiperglisemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Periferik ödem, göğüs ağrısı, kalple bağlantılı olmayan göğüs ağrısı

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan basıncında artış (hipertansiyon dahil)

Siklesonid

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

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Oral mantar enfeksiyonları*

Psikiyatrik hastalıklar

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anjiyoödem, hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı*

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Palpitasyonlar**

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı*, kusma*, kötü tat

Seyrek: Karın ağrısı*, dispepsi*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Egzama, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde reaksiyon ve kuruluk

(*) Plasebo ile karşılaştırıldığında benzer veya daha düşük insidans

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

Uygulamadan hemen sonra, tüm inhale ilaçlarda olan non-spesifik akut bir reaksiyon olarak, etkin madde veya yardımcı maddeden kaynaklanabilen paradoksal bronkospazm meydana gelebilir. Ciddi durumlarda LUXNİD tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Karmoterol hidroklorür

Belirtiler:

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

Tedavi:

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

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

Siklesonid

Akut:

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

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

Kronik:

Siklesonidin 1280 mikrogram dozundaki uzun süreli kullanımında böbrek üstü bezinin baskılanması ile ilişkili klinik bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte, önerilen dozun aşıldığı uzun süreli kullanımlarda böbrek üstü bezinin bir miktar baskılanma ihtimali dışlanamaz. Bu durumda hastadaki böbrek üstü bezi rezervinin denetlenmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (Selektif Beta-2-Adrenoreseptör Agonisti [Karmoterol], Glukokortikoidler [Siklesonid])

ATC kodu:

Karmoterol R03AC

Siklesonid R03BA08

Karmoterol hidroklorür

Karmoterol çok uzun etkili yeni bir beta₂ agonisttir. Çok uzun etkili beta₂ agonistlerinin inhale kullanımı (örneğin karmoterol) bronkokonstriksiyonda yer alan mast hücrelerinin solunum yolu lümenine yakın olmasından dolayı oral kullanımına tercih edilmektedir. Karmoterol, beta₂-

reseptörü için oldukça güçlü ve seçici bir beta₂ agonisttir (Karmoterol, beta₂-reseptörüne beta₁-reseptörüne göre 53 kat daha fazla afinite göstermektedir). Amino yan zincirinde p-metoksifenil grubu ve karbostiril aromatik halkasında 8-hidroksil grubu bulunan, nonkatekol beta₂-adrenoseptör agonisti olan, hem formoterol hem de prokaterolden yapısal elemanlar taşıyan karmoterol, beta₂-adrenoseptöre çok sıkı bağlanmaktadır. Karmoterol hem *in vitro* hem de *in vivo* deneysel koşullarda hızlı etki başlangıcı ve uzun süreli etki göstermektedir. Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalarda karmoterolün formoterolden ve salmeterolden daha güçlü bir etkiye sahip olduğu ve kalp kasına göre bronşiyal kaslara 100 kat daha fazla seçicilik gösterdiği belirtilmiştir.

Siklesonid

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

Klinik etkinlik

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

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

164 adet erişkin erkek ve kadın astımlı hastanın katıldığı bir klinik çalışmada siklesonid 12 hafta süreyle 320 ya da 640 mikrogram/gün dozunda uygulanmıştır. 12. haftanın sonunda hastalara 1

ya da 250 mikrogram kosintropin uygulanmış ve plasebo kullanan gruba kıyasla plazma kortizol düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Karmoterol hidroklorür

Karmoterolün tekrarlayan tedavi dozlarının ardından nonlineer birikiminin ihmal edilebilir olduğuna dair kanıt sağlanmıştır. İlginç şekilde hidrofloalkan püskürtücü kullanılarak karmoterolün akciğerde birikimi nominal dozunun %41'ine ulaşılabilir. Hidrofloalkan basınçlı dozimetre inhaler aerosolün partikül boyutunun küçük olması nedeniyle (0.8 µm) karmoterolün akciğerde birikiminde sağlıklı bireyler, astımlı ve KOAH hastaları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmemiştir.

Siklesonid

Farmakokinetik karakterizasyon çoğunlukla M1 üzerinden yapılmıştır.

Radyoizotop ile işaretlenmiş siklesonid kullanarak yapılan oral ve intravenöz uygulamalarda oral emiliminin az olduğu (%24.5) gösterilmiştir. Siklesonid ve aktif metabolitinin oral biyoyararlanımları ihmal edilebilir düzeydedir (siklesonid < %0.5; metabolit < %1). γ -sintigrafi yöntemi ile yapılan bir ölçüm ile sağlıklı gönüllülerin akciğer dokusundaki birikiminin, alınan dozun %52'si oranında olduğu gösterilmiştir. Siklesonidin ölçülü doz inhalasyon uygulaması sonrasında aktif metabolitin sistemik biyoyararlanımı %50'nin üzerindedir. Aktif metabolitin oral biyoyararlanımının %1'in altında olması nedeniyle inhale edilen siklesonidin ağızdan yutulan kısmının sistemik emilime herhangi bir katkısı yoktur.

Dağılım:

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

Siklesonid

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

Biyotransformasyon:

Karmoterol hidroklorür

Gerçekleştirilen çalışmalarda karmoterolün başlıca biyotransformasyon yolunun glukuronidasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar hem insan hem de sıçan akciğer ve karaciğer mikrozomlarında karmoterolün glukuronide dönüşümünün gerçekleştiğini ancak esas glukuronidasyonun karaciğerde meydana geldiğini göstermiştir. Mikrozom örneklerinde ve A549 hücrelerinde karmoterolün 2 ayrı glukuronidi saptanmıştır: fenolik ve benzilik glukuronid. İnsan karaciğer ve akciğer dokusunda bu detoksifikasyon yolunun ana metaboliti fenolik glukuroniddir. Farklı rekombinant insan UGT süperzomları ile karmoterolün *in vitro* inkübasyonu tüm esas UGT enzimlerinin karmoterolün glukuronide dönüşümünü sağlayabildiğini ve tüm izoformların benzilik glukuronid ile karşılaştırıldığında karmoterolü başlıca fenolik glukuronide metabolize ettiğini göstermiştir. UGT1A1, 1A6 ve 1A9 bu metabolik yolda en büyük role sahiptir.

Siklesonid

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

Eliminasyon:

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

Siklesonid

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Karmoterol hidroklorür

Sağlıklı gönüllüler ve astımlı hastalardan elde edilen bulgular karmoterol farmakokinetiğinin doz ile orantılı olduğunu göstermiştir.

Siklesonid

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

Siklesonid

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

Diğer:

Astımlı hastalar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karmoterol hidroklorür

Veri mevcut değildir.

Siklesonid

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

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

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

Diğer glukokortikoid türevleri ile yapılan hayvan çalışmalarında gebelik sırasında ve farmakolojik dozlardaki kullanımlarında glukokortikoidlerin intrauterin büyüme geriliği, erişkinlikte karşılaşılan kalp-damar ve/veya metabolik hastalık ile glukokortikoid reseptör

yoğunluğunda değişim, nörotransmitter üretimi ve davranış bozukluğu gibi riskleri arttırabildiği gösterilmiştir. Bu verilerin insanlara inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid ile ilintisi hakkında bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LUXNİD 2/400 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, karton kutuda, kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ