

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORBEFİX 6/100 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Formoterol fumarat dihidrat | 6,00 mcg |
| Beklometazon dipropiyonat | 100,00 mcg |

Yardımcı madde:

| | |
|------------|-----------|
| Etil alkol | 2,734 mcg |
|------------|-----------|

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol.

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Uzun etkili beta-2-agonisti+inhale kortikosteroid kombinasyonları ile tedavilerde olduğu üzere FORBEFİX, astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren ve orta-ağır şiddetli KOAH'ın semptomlarının ve atak sıklığının azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

FORBEFİX inhalasyon yoluyla kullanım içindir.

FORBEFİX astımın başlangıç tedavisi yönetimine yönelik değildir. FORBEFİX'in içerdiği bileşenlerin dozları farklı olduğu için ilaç, hastalığın şiddetine göre ayarlanmalıdır. Bu yalnızca fiks doz kombinasyon ilaçları ile tedaviye başlandığı zaman değil, aynı zamanda, doz ayarlamasının yapıldığı durumda da dikkate alınmalıdır. Eğer bir hastada kombinasyon inhallerde mevcut olan kombinasyon dozlarından daha farklı bir doz kombinasyonu gerekirse, farklı inhallerlerdeki uygun beta₂-agonist ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Astım tedavisinde FORBEFİX;

18 yaştan itibaren yetişkinler ve yaşlılarda;

1) Astım belirtilerini düzeltmek ve kontrol altına almak amacı ile "olağan doz" uygulaması;

Astım semptomlarının şiddetine göre olağan doz günde iki kez bir puftur. Maksimum günlük doz 4 puftur.

2) Astım belirtilerinin aniden kötüleşmesinde “rahatlatıcı” amaçla ve astım kontrolünü amaçlayan düzenli tedavide;

Astım belirtileriniz kötüleşirse 1 puf soluyunuz ve birkaç dakika bekleyiniz. Eğer kendinizi iyi hissetmezseniz 1 puf daha soluyunuz. “Rahatlatıcı” amaçla günde 6 puf’tan fazla doz solumayınız.

Astımınızın kontrol altında bulunmasını sağlayan “olağan” FORBEFİX dozunuzu doktorunuz reçetelediği şekilde düzenli olarak kullanınız.

Astım belirtilerinizin kontrolü için daha fazla FORBEFİX dozuna ihtiyaç duyuyorsanız doktorunuzla konuşunuz, bu durumda tedavinizin değiştirilmesi gerekebilir.

İnhaler tedavilerde oluşabilen “paradoksal bronkospazm” a karşı kısa etkili rahatlatıcınızı daima yanınızda bulundurunuz.

KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tedavisinde FORBEFİX;

18 yaştan itibaren yetişkin ve yaşlılarda FORBEFİX, günde iki kez 2’şer puf, toplam 4 puf uygulanır.

FORBEFİX’in maksimum günlük dozu 8 puf’tur.

Uygulama şekli:

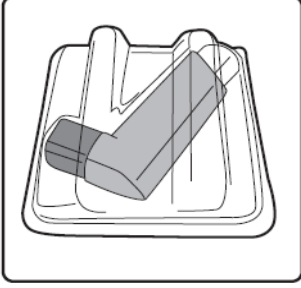
İlacın uygun kullanılması için, hastaya zaman zaman bir doktor veya başka sağlık personeli tarafından inhallerin nasıl kullanılacağı gösterilmelidir. İnhalasyon esnasında hasta mümkün ise oturmalı ya da ayakta dik durmalıdır

Dozajın uygun bir şekilde devam etmesi için hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve sadece tıbbi öneriye göre değiştirilmelidir. Tedavi dozu, semptomların etkili biçimde kontrol altına alındığı en düşük doza düşürülmelidir. Semptomlar en düşük dozla kontrol altına alındığında bir sonraki adım, tek başına inhale edilen kortikosteroidin testini içermelidir. Hastalara asemptomatik olduklarında dahi FORBEFİX’i her gün almaları konusunda bilgi verilmelidir.

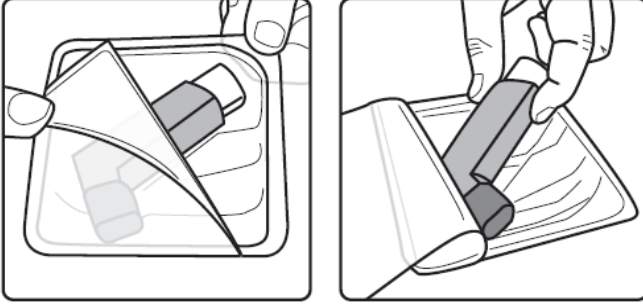
Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon için aerosolün doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon için aerosolün kullanım talimatı

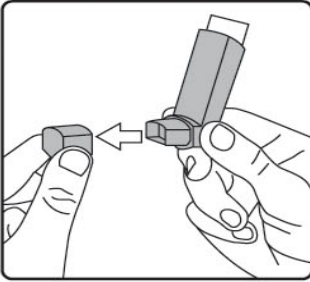
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon için aerosol, güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon için aerosolü kullanmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarınız.



İnhalasyon için aerosolün test edilmesi:



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

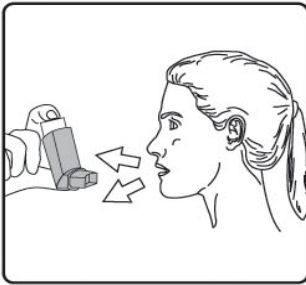
İnhalasyon için aerosol bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon için aerosol ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon için aerosolü kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

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



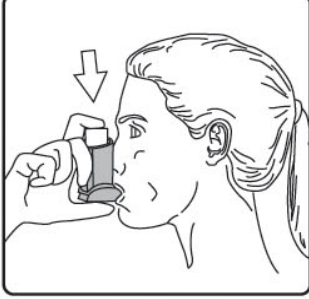
3. İnhalasyon için aerosolü baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon için aerosolün tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



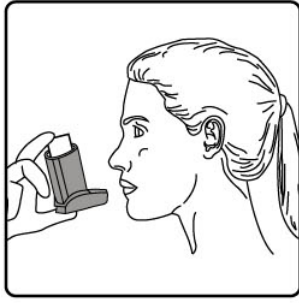
4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



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



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



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.
8. Daha sonra, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağızınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.
9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 4, 5 ve 6. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon için aerosolü etkin hale getirmeden hemen önce mümkün olduğunca yavaş bir şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hastalar aynanın önünde ilk birkaç uygulama için pratik yapmalıdırlar. Eğer hastalar için aerosolün üstünden veya ağızlarının yanından buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

İnhalasyon için aerosolün temizlenmesi

İnhalasyon için aerosolü haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağını çıkarınız.
2. Tüpü plastik gövdeden çıkarmayınız.
3. Kuru bir bez veya kumaş ile ağızlığın içini ve dışını ve plastik gövdeyi siliniz.
4. Ağızlık kapağını doğru bir şekilde yerleştiriniz. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulamayınız.

El ile kavrama gücü zayıf olan hastaların inhaleleri iki elle tutmaları daha kolay olabilir. Bu durumda, inhalelerin üst kısmı her iki işaret parmağı, alt kısmı ise her iki baş parmak ile tutulmalıdır. Hastalar inhalasyondan sonra ağızlarını su ile çalkalamalıdır (bakınız bölüm 4.4).

FORBEFİX'in kullanımına ilişkin klinik veriler standart aktüatörlü tıbbi ürün inhalasyonu için geçerlidir. FORBEFİX'in standart aktüatörden farklı bir cihaz ile kullanılması durumunda dozun uyarlanması gerektiğini unutmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun güvenliliği ve etkinliği 18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlar için henüz kanıtlanmamıştır. 12 ve 17 yaş arasındaki adolesanlar için sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle, 12 yaşın altındaki çocuklar ve 12 ve 17 yaş arasındaki adolesanlarda kullanımı daha fazla veri sağlanana kadar önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Beklometazon dipropiyonat, formoterol fumarat dihidrat ve/veya ürün içeriğindeki herhangi maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde FORBEFİX kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FORBEFİX üçüncü derece atriyoventriküler bloğu ve taşikardilerde (hızlanmış ve/veya düzensiz kalp atımı), idiyopatik subvalvüler aort stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, ağır kalp hastalığı, özellikle miyokard infarktüsü, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tıkaçıcı damar hastalıkları, özellikle arteriyoskleroz, arteriyel hipertansiyon ve anevrizmayı içeren kardiyak aritmilerde, hipertiroidizm, özellikle tirotoksikoz, hastalarında dikkatle kullanılmalıdır. Bilinen veya şüpheli konjenital veya ilaca bağlı QTc aralığı (QTc > 0.44 saniye) uzamış hastaların tedavisi

esnasında dikkatli olunmalıdır. FORBEFİX taşikardik aritmisi bulunan hastalarda (hızlanmış ve/veya düzensiz kalp atımı) yalnızca özel önlemler alınarak (örn. hasta monitorizasyonu) kullanılabilir. Formoterolün kendisi de QTc aralığını uzatabilir.

FORBEFİX tirotoksikoz, feokromositoma ve tedavi edilmemiş hipokalemi hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

Beta₂-agonist tedavisi potansiyel olarak ciddi hipokalemiye neden olabilir. Bu etki hipoksiyi potansiyalize edebileceği için şiddetli astım tedavisinde özel dikkat gösterilmesi ve eş zamanlı tedavi önerilmektedir (bakınız bölüm 4.5). Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin monitörize edilmesi önerilmektedir. Rahatlatıcı bronkodilatörlerin kullanabildiği kararsız astımda da özel dikkat gerekmektedir.

Yüksek dozda formoterol inhalasyonu kan şekeri düzeyinde artışa neden olabilir. Bu nedenle diyabetiklerde bu parametre yakından izlenmelidir.

Halojenli anestezipler ile anestezi planlandığında, kardiyak aritmi riski nedeniyle anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde FORBEFİX kullanılmadığından emin olmak gereklidir.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlar gibi FORBEFİX de aktif veya latent pulmoner tüberkülozu olan ve solunum yollarında fungal ve viral enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

FORBEFİX'in ani olarak kesilmemesi önerilmektedir.

Hasta tedaviyi etkisiz buluyorsa tıbbi olarak dikkat gösterilmelidir. Kısa etkili rahatlatıcı etkili bronkodilatörlerin kullanımındaki artış, hastalığın kötüleştiğini gösterir ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Astım kontrolündeki ani ve artan seyirdeki kötüleşme potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve tedavi modifikasyonu için hasta acil tıbbi değerlendirmeden geçmelidir. Oral ya da inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyacın artması durumunda dikkat gösterilmelidir veya enfeksiyon şüphesi var ise antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Alevlenme durumunda veya belirgin şekilde kötüleşmiş akut astım atakları var olan hastalarda FORBEFİX ile tedaviye başlanmamalıdır. Eğer astım semptomları düzelmez veya FORBEFİX ile tedaviye başladıktan sonra kötüleşir ise hastalar tedavilerine devam etmeli ancak tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi doz uygulaması sonrasında hışıltıda hemen bir artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durumda FORBEFİX kullanımı derhal kesilmelidir, hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Akut astım ataklarının tedavisi için hastaların FORBEFİX'i ve/veya hızlı etkili bronkodilatörlerini sürekli yanlarında bulundurmaları önerilir.

Asemptomatik durumlarda da reçete edildiği üzere hastanın FORBEFİX'i düzenli olarak her gün alması önerilir. FORBEFİX'in rahatlatıcı inhalasyonu, kötüleşen astım semptomlarında kullanım içindir. Ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör kullanım gerekliliği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Astım semptomları bir kez kontrol altına alındıktan sonra FORBEFİX dozunun zamanla azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide hastaların düzenli kontrolü önemlidir. Kontrol altına alınan astımda FORBEFİX'in minimum etkili dozu kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.2).

İnhale kortikosteroidler, özellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda reçete edildiklerinde sistemik etkiler oluşturabilirler. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere nazaran inhale kortikosteroidler ile çok daha düşüktür. Olası sistemik etkiler şunlardır: Cushing sendromu, adrenal baskılanma, kemik mineral yoğunluğunda azalma, çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, katarakt ve glokom ve daha seyrek olarak fizikomotor hiperaktivitesi, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon veya saldırganlık (özellikle çocuklarda) da içeren çeşitli psikolojik ve davranışsal etkiler. Bu nedenle, tedavi altındaki **hastanın düzenli olarak kontrolü ve inhale kortikosteroid dozunun, astımın etkin olarak kontrolünün sağlandığı en düşük doza düşürülmesi önemlidir.**

İnhale kortikosteroidler ile yüksek dozlarda uzun süreli tedavi, adrenal baskılanma ve akut adrenal krize neden olabilir. Önerilenden yüksek doz beklometazon dipropiyonat inhale eden 18 yaşından küçük çocuklar risk altında olabilirler. Akut adrenal krizi tetikleyebilecek potansiyel durumlar travma, ameliyat, ciddi enfeksiyon ve dozun hızla azaltılmasıdır. Oluşan semptomlar çok belirgin olmamakla beraber iştahsızlık, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç düzeyinde azalma, hipoglisemi ve/veya konvülsiyonları içerebilir. Stres ve elektif cerrahi sırasında ilave sistemik kortikosteroid verilmesi düşünülmelidir.

Özellikle daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeni ile adrenal fonksiyonun bozulmuş olduğu düşünülüyorsa, bu grup hastalarda FORBEFİX tedavisine geçilirken dikkatli olunmalıdır.

Oral kortikosteroidlerden inhale steroidlere geçen hastalar oldukça uzun bir zaman adrenal rezerv eksikliği riski altında kalırlar. Geçmişte, yüksek doz acil kortikosteroid tedavisi gerekli olmuş hastalar da risk altında olabilirler. Bu bozukluk olasılığı strese neden olabilecek acil ve elektif durumlarda daima akılda bulundurulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Adrenal bozukluğunun derecesi elektif işlemlerden önce uzman tavsiyesini gerektirebilir.

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

Orofarengeal kandida enfeksiyonu riskini en aza indirmek için reçete edilen dozu kullandıktan sonra hastaların ağızlarını su ile çalkalamaları önerilmelidir.

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 olmalıdır.

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

Bu tıbbi ürün az miktarda - doz başına 100 mg'dan daha az - etil alkol içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Beklometazon dipropiyonat (BDP), sitokrom P-450 enzimleri ile karşılaşmadan esteraz enzimleri yoluyla hızla metabolize olur.

Farmakodinamik etkileşimler

Astımlı hastalarda beta-bloker (göz damlaları da dahil) tedavisinden kaçınılmalıdır. Beta-blokerler zorunlu nedenler ile uygulanacak olursa, formoterolün etkisi azalır ya da ortadan kalkar. Diğer yandan beta-adrenerjik ilaçların eş zamanlı kullanımının olası ilave etkileri olabilir, bu nedenle formoterol ile eş zamanlı olarak teofilin ya da diğer beta-adrenerjik ilaçların reçetelenmesi dikkat gerektirir.

Kinidin, disopramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler, mono amino oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar QTc-aralığını uzatarak ventriküler aritmi riskini artırabilirler.

Ayrıca, L-Dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta2 semptomimetiklere karşı kardiyak tolerans azalabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikler gösteren mono amino oksidaz inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi hipertansif reaksiyonları başlatabilir.

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

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile eş zamanlı tedavi beta₂ agonistlerinin olası hipokalemik etkilerini güçlendirebilir (bakınız bölüm 4.4). Dijital glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye gidişi kolaylaştırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki astım ve KOAH hastalarında beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve doğum kontrolünde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermektedir (bakınız bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara yüksek dozda uygulanmasının yarı damak ve rahim içi büyüme geriliği gibi fetal gelişme anomalilerine neden olduğu bilinmektedir. Beta-2-sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri de doğumu etkileyebilir.

Gebe kadınlarda beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanıldığı hayvan çalışmaları yüksek sistemik maruziyet sonrasında üreme üzerine toksisite bulunduğuna dair kanıtlar göstermiştir (bakınız. bölüm 5.3). Beta₂-sempatomimetik ajanların tokolitik etkisinden dolayı doğumun yaklaşmasında gerekli önlemler alınmalıdır. Başka bir yerleşik alternatif (daha güvenli) tedavi bulunmadıkça formoterol gebelik süresince ve özellikle gebeliğin sonlarında ya da doğum esnasında kullanılmamalıdır. FORBEX gebelik sırasında ancak beklenen yararlar potansiyel risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda laktasyon döneminde beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvan deneylerinde veri elde edilememiş olmasına karşın, beklometazon dipropiyonatın anne sütüne geçtiği varsayılabilir. Ancak, doğrudan inhalasyon için kullanılan dozlarda anne sütünde anlamlı düzeylere ulaşılması çok olası değildir. Formoterolün anne sütüne geçip geçmediğinin bilinmemesine karşın, hayvanların sütünde saptanmıştır. Bu nedenle, emziren kadınlarda FORBEFİX yalnızca anne için beklenen yarar, çocuk için söz konusu olası riskten daha fazla ise uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlardaki üreme çalışmaları (0.2, 2.0 ve 20 mg/kg/gün) ile doza bağımlı etkiler gözlemlenmiştir. Erkek doğurganlığında hiç etki görülmezken dişi hayvanlarda fetal gelişme üzerine advers etkilerin görülmediği seviye (NOAEL) 2 mg/kg/gündür. Daha yüksek dozlarda (20 mg/kg/gün), beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu doğumda güçlüğe neden olmuş ve maternal (implantasyon oranında azalma, plasenta ağırlığında azalma) ve fetal toksisite (kemikleşme bozuklukları, kiloda azalma) bulgularına neden olmuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

FORBEFİX, beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat dihidrat içerdiği için, her bir bileşik ile ilişkili türden ve şiddette advers reaksiyonların olması beklenir. Her iki bileşiğin birlikte uygulanmasını takiben ek advers etki artışı gözlemlenmemiştir. Sabit kombinasyon olarak uygulanan beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat ile ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda verilmiştir ve sistematik olarak organ sınıfına göre ve sıklığa göre gösterilmiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etki görülme oranları şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$); bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Plasebo insidansları dikkate alınmamıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Farenjit, Pnömoni (KOAHLı hastalarda)

Yaygın olmayan: Grip, oral mantar enfeksiyonu, farengial ve özofagal kandidiaz, vajinal kandidiyazis, gastroenterit, sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Granülositopeni

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit

Çok seyrek: Eritem, dudaklarda, yüz, göz ve farenks ödemi içeren hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Adrenal baskılanma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Yerinde duramama

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, saldırganlık, davranış değişiklikleri genellikle çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Glokom, katarakt

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Otosalpenjit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar, EKG'de QTc aralığı uzaması, EKG değişiklikleri, taşikardi, taşiaritmi

Seyrek: Ventriküler ekstrasistoller, anjina pektoris

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hiperemi, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Disfoni

Yaygın olmayan: Öksürük, produktif öksürük, boğazda tahriş, astım krizi

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Çok seyrek: Dispne, astımın şiddetlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İshal, ağız kuruluğu, dispepsi, disfaji, dudaklarda yanma hissi, bulantı, tat alma bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, hiperhidroz

Seyrek: Ürtiker, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampı, miyalji

Çok seyrek: Çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan: C-reaktif proteinde artış, trombosit sayısında artma, serbest yağ asidinde artma, kan insülininde artış, kan keton cisimlerinde artış

Seyrek: Kan basıncında artma, kan basıncında azalma

Çok seyrek: Kemik yoğunluğunda azalma

Diğer inhalasyon tedavilerinde de görüldüğü gibi paradoksal bronkospazm oluşabilir.

Formoterol ile tipik olarak ilişkili gözlemlenen advers olaylar şunlardır: hipokalemi, baş ağrısı, tremor, çarpıntılar, öksürük, kas krampları ve QTc aralığı uzaması.

Beklometazon ile tipik olarak ilişkili gözlemlenen advers olaylar şunlardır: oral mantar enfeksiyonları, oral kandidiaz, boğazda tahriş.

İnhale kortikosteroidlerin (örn., beklometazon dipropiyonat) sistemik etkileri özellikle uzun süreli olarak yüksek dozda uygulandığında ortaya çıkabilir. Bu etkiler şunlardır: adrenal baskılanması, kemik mineral yoğunluğunda azalma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, glokom ve katarakt (bakınız bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında döküntü, ürtiker şeklinde kaşıntı, eritem, göz, yüz, dudaklarda ve boğazda ödem vardır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği halinde beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki astım ve KOAH hastalarında FORBEFİX kullanılmamalıdır.

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 (TUFAM)'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

Peş peşe 12 kümülatif uygulamaya kadar inhale formoterol ve beklometazon dipropiyonat kombinasyonunun dozları (toplam 1200 mikrogram beklometazon dipropiyonat ve 72 mikrogram formoterol) astımlı hastalarda incelenmiştir. Kümülatif tedavi, vital bulgularda anormal bir etki göstermemiştir ve ciddi veya şiddetli advers olaylar da gözlemlenmemiştir

Aşırı formoterol dozları beta-2-adrenerjik agonistler için tipik olan etkilere yol açabilir: bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, uyku hali, çarpıntılar, taşikardi, ventrikül aritmileri, QTc aralığının uzaması, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi.

Formoterol ile doz aşımı durumunda, destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalar hastaneye yatırılmalıdır. Kardiyoselektif beta-adrenerjik blokörlerin kullanılması düşünülebilir ancak çok dikkatli olarak uygulanmalıdır, çünkü beta-adrenerjik blokör kullanımı bronkospazma yol açabilir. Hastanın serum potasyumu izlenmelidir.

Önerilenden fazla akut beklometazon dipropiyonat dozları inhalasyonu, adrenal fonksiyonun geçici olarak baskılanmasına neden olabilir. Bu acil önlem gerektirmez, çünkü, plazma kortizol ölçümleri ile doğrulandığı üzere, baskılanma birkaç gün içinde ortadan kalkar. Bu hastalarda tedavi, astımı kontrol etmeye yetecek dozlarda sürdürülmelidir.

Kronik alımlı fazla beklometazon dipropiyonat dozları inhalasyonu: Bölüm 4.4: adrenal baskılanma riskine bakınız. Adrenal rezervinin monitorizasyonu gerekli olabilir

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar, Kortikosteroidler ya da diğer ilaçlarla kombine adrenerjikler – Antikolinergikler hariç

ATC Kodu: R03AK08

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

FORBEFİX beklometazon dipropiyonat ve formoterol içermektedir; bunların farklı etki mekanizmaları vardır ve astım alevlenmelerini azaltmak bakımından sinerjistik etki gösterirler. Bu iki maddenin etki mekanizması aşağıda incelenmiştir.

Beklometazon dipropiyonat

İnhalasyon yolu ile önerilen dozlarda verilen beklometazon dipropiyonatın akciğerlerde glukortikoidlere bağlı antiinflamatuvar etkisi vardır ve bu etki astım belirtileri ve alevlenmelerinde azalma sağlamakla birlikte sistemik uygulanan kortikosteroidlere nazaran daha az advers etkiye neden olur.

Formoterol

Formoterol selektif bir beta₂-adrenerjik agonisttir ve reversibl solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronş düz kaslarının gevşemesini sağlar. Bronş genişletici etkisi hızla, inhalasyondan 1-3 dakika sonra etkisini gösterir ve tek bir dozun etki süresi 12 saattir.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame tedavide klinik etkinliği Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda beklometazon dipropiyonata, formoterol eklenmesi astım belirtilerini ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmiş ve alevlenmeleri azaltmıştır.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun akciğer fonksiyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği 24 haftalık bir çalışmada, beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu en az birbirinden ayrı olarak verilen beklometazon dipropiyonat ve formoterol ile eşdeğer etki göstermiş ve tedavi etkinliği tek başına beklometazon dipropiyonattan daha fazla olmuştur.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame ve rahatlatıcı tedavide klinik etkinliği

1701 astım hastasının dahil edildiği 48 haftalık paralel grup çalışmasında; astımı kontrol altında olmayan orta veya ağır astımlı yetişkin beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame dozu (günde iki kez bir inhalasyon) ve rahatlatıcı (günde toplam 8 puf'a kadar) tedavi olarak uygulaması, idame uygulaması (günde iki kez bir inhalasyon) artı ihtiyaç duyulduğunda salbutamol kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şunu göstermektedir; idame ve rahatlatıcı tedavi olarak uygulanan beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu, idame artı ihtiyaç duyulduğunda salbutamol kullanan gruba göre (ITT ve PP popülasyonlarını her ikisi için $p < 0.001$) ilk ciddi alevlenme süresini belirgin şekilde uzatmıştır. İdame ve rahatlatıcı tedavi grubunda ciddi astım alevlenmelerinin oranı, salbutamol grubuna kıyasla (hasta/yıl başına) belirgin şekilde azalmıştır (sırasıyla 0,1476 ve 0,2239 istatistiksel olarak belirgin düşüş: $p < 0.001$). Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun idame ve rahatlatıcı tedavi

grubundaki hastalar astım kontrolünde klinik olarak anlamlı başarı kaydetmişlerdir. Rahatlatıcı tedavinin ortalama inhalasyon sayısı ve rahatlatıcı tedavi uygulanan hasta sayısı her iki grupta da benzer şekilde azalmıştır.

Not: Ciddi alevlenmeler, hastaneye yatış ile sonuçlanan astımda kötüleşme veya acil tedavi veya sistemik steroid ihtiyacında 3 günden fazla artış olarak tanımlanmıştır.

Diğer bir klinik çalışmada, astımlı hastalarda metakolin ile bronkokonstriksiyon geliştirilmiş ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonunun tek doz ile (100/6 mcg) bronkodilatasyon sağlanması, salbutamol 200 mcg ile karşılaştırılmıştır. Beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu tek doz ile, salbutamol ile benzer şekilde hızlı bronkodilatasyon ve dispnede hızlı iyileşme sağlamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sabit kombinasyon ilacı formoterol ve beklometazon dipropiyonatın sistemik etkileri, içeriğindeki aktif maddeler olan beklometazon dipropiyonat (BDP) ve formoterolün sistemik etkileri ile klinik çalışmada karşılaştırılmıştır.

Beklometazon dipropiyonat için, ana aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonat (B-17-MP) AUC'si ve maksimum plazma konsantrasyonu sabit kombinasyon uygulandıktan sonra daha düşük olmuştur, fakat emilim hızı tek başına uygulanan beklometazona göre daha hızlıdır.

Formoterol için maksimum plazma konsantrasyonu sabit veya serbest kombinasyon uygulamalarından sonra benzer bulunmuştur ve formoterol ve beklometazon dipropiyonat kombinasyonu ile sistemik etki, serbest kombinasyona göre biraz daha yüksek bulunmuştur.

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim gözlemlenmemiştir.

Beklometazon dipropiyonat

Glukokortikoid reseptörlerine bağlanma afinitesi zayıf bir ön ilaç olan beklometazon dipropiyonat, esteraz enzimleriyle aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonata hidrolize olur. Beklometazon-17-monopropiyonat, ön ilaç olan beklometazon dipropiyonata göre daha güçlü bir topikal anti-inflamatuvar etkinliğe sahiptir.

Emilim:

İnhale edilen beklometazon dipropiyonat akciğerlerden hızla emilir; emilimden önce beklometazon dipropiyonat büyük oranda aktif metaboliti B-17-MP'ye dönüşür. B-17 MP'nin sistemik biyoyararlılığı akciğer (%36) ve yutulan dozun gastrointestinal emilimi ile ortaya çıkar. Yutulan beklometazon dipropiyonatın biyoyararlılığı ihmal edilebilir düzeydedir, ancak, sistemik dolaşım

öncesinde B-17-MP'ye dönüşüm emilimin %41'inin B-17-MP olarak gerçekleşmesini sağlar. Yutulmuş dozun artışı ile birlikte sistemik etkide yaklaşık olarak lineer bir artış vardır. İnhalasyon sonrasındaki mutlak biyoyararlılık değişmemiş beklometazon dipropiyonat ve B-17-MP için sırası ile nominal dozun %2 ve %62'si kadar olmuştur.

Dağılım:

İntravenöz dozdan sonra, beklometazon dipropiyonat ve B-17-MP dağılımı yüksek plazma klerensi ile karakterizedir (sırasıyla 150 ve 120 L/saat) ve sabit durumda beklometazon dipropiyonat için dağılım hacmi az (20 L) B-17-MP için doku dağılımı daha fazladır (424 L). Plazma proteinine bağlanma orta derecede yüksektir.

Biyotransformasyon:

Beklometazon dipropiyonat sistemik dolaşımında çoğu dokuda bulunan esteraz enzimleri aracılığı ile metabolize olur ve sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Metabolizmanın ana ürünü aktif metabolittir (B-17-MP). Beklometazon-21-monopropiyonat (B-21-MP) ve beklometazon (BOH) gibi minör metabolitler de oluşur fakat bunlar sistemik maruziyete çok az katkıda bulunur.

Eliminasyon:

Beklometazon dipropiyonatın başlıca atılım şekli polar metabolitler şeklinde feçesle atılımdır. Beklometazon dipropiyonat ve metabolitlerinin idrarla atılımı önemsiz miktardadır.

Beklometazon dipropiyonat ve beklometazon-17-monopropiyonat için terminal eliminasyon yarılanma ömrü sırasıyla 0,5 ve 2,7 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal veya hepatik bozukluğu olan hastalarda beklometazon dipropiyonatın farmakokinetikleri çalışılmamıştır; ancak beklometazon dipropiyonat bağırsak sıvısında, serum, akciğerler ve karaciğerde bulunan esteraz enzimleri ile çok hızlı metabolize olarak, daha polar ürünler olan B-21-MP, B-17-MP ve BOH haline dönüştüğü için karaciğer yetersizliğinin beklometazon dipropiyonat farmakokinetik ve güvenlik profilini değiştirmesi beklenmemektedir.

Beklometazon dipropiyonat veya metabolitlerine idrarda rastlanmadığı için, böbrek yetersizliği olan hastalarda sistemik maruziyette artış gözlemlenmemiştir.

Formoterol

Emilim:

İnhalasyondan sonra formoterol hem akciğerden hem de gastrointestinal yoldan emilmektedir. Ölçülü doz inhalatör (MDI) ile oral uygulamadan sonra yutulmuş inhale dozun fraksiyonu %60 ile %90 arasında bulunabilir. Yutulmuş dozun en az %65'lik bir kısmı gastrointestinal sistemde emilir. Değişmemiş ilaç zirve plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 0.5 saat-1 saat sonra ulaşır.

Dağılım:

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür ve %34'ü albümine bağlanır. Terapötik dozlarda ulaşılan konsantrasyon aralığında bağlanmada doygunluk gerçekleşmez. Oral uygulamadan sonra saptanan eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir. Formoterol emilimi 12-97 mikrogram inhale formoterol fumarat aralığı boyunca lineerdir.

Biyotransformasyon:

Formoterol yaygın biçimde metabolize olur ve öne çıkan metabolik yol fenolik hidroksil grubundaki doğrudan konjugasyondur. Glukoronik asit konjugatı inaktiftir. İkinci majör yol fenolik 2'-hidroksil grubunda demetilasyon ve bunu izleyen konjugasyondur. Sitokrom P-450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, formoterol demetilasyonuna katılırlar. Karaciğer, primer metabolizma bölgesi olarak görülmektedir. Formoterol terapötik geçerli konsantrasyonlarda CYP-450 enzimlerini inhibe etmez.

Eliminasyon:

Formoterolün idrardan kümülatif atılımı bir KTI (kuru toz inhaler)'den tek inhalasyon sonrasında 12-96 µg doz aralığında lineer artış göstermiştir. Sırası ile ortalama, %8 ve %25 oranındaki doz değişmeden ve total formoterol olarak atılmıştır.

12 sağlıklı olguda tek bir 120 µg doz inhalasyonunu takiben ölçülen plazma konsantrasyonlarına dayanılarak, ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 10 saat olduğu belirlenmiştir. (R,R) ve (S,S) enantiomerleri idrarda atılan değişmemiş ilacın sırasıyla yaklaşık %40 ve %60'ını temsil etmektedir. İki enantiomerin oranı araştırılan doz aralığında sabit kalmıştır ve yinelenen dozlardan sonra bir enantiomerin diğerine nispetle daha fazla biriktiğine ilişkin kanıt bulunamamıştır.

Oral uygulamadan sonra (40-80 µg) dozun %6-%10'a varan oranı sağlıklı olgularda idrarda değişmemiş ilaç olarak bulunmuştur ve %8'e varan oranı ise glukuronid olarak bulunmuştur.

Oral formoterol dozunun toplam %67'si idrarla (başlıca metabolitleri şeklinde) ve kalanı feçesle atılır. Formoterolün renal klirensi 150 ml/dakika'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/böbrek yetersizliği: Formoterolün farmakokinetiği karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

İrk, cinsiyet: Eliminasyon ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin ve cinsiyetinin farmakokinetik parametreler üzerine bir etkisi olmayacağı beklenir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kombinasyon halinde veya tek başına verilen beklometazon dipropiyonat (BDP) ve formoterol ile yapılan hayvan deneylerinde gözlenen toksisite, abartılmış farmakolojik aktivite ile ilişkili etkilerdir. Bu etkiler başlıca köpeklerde beklometazon dipropiyonatin bağıışıklığı baskılayıcı etkileri ve formoterolün bilinen kardiyovasküler etkileri ile ilişkilidir. Kombinasyonun uygulanmasından sonra toksisitede artış veya beklenmedik bulgular gözlemlenmemiştir.

Karsinojenite:

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

Mutajenite:

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

Üreme üzerine toksisitesi:

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları doza bağılı etkileri göstermiştir. Kombinasyon, dişilerde azalmış doğurganlık ve embriyofetal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Gebe hayvanlara göre yüksek kortikosteroid dozlarının, damak yarığı ve rahim içi büyüme geriliğı dahil fetal gelişim anomaliliklerine neden olduğu bilinmektedir ve beklometazon dipropiyonat/formoterol kombinasyonu ile görülen etkiler muhtemelen beklometazon dipropiyonattan ötürüdür. Bu etkiler yalnızca, aktif metabolit olan beklometazon-17-monopropiyonata yüksek sistemik maruz kalımla fark edilmiştir (hastalarda beklenen plazma düzeylerinin 200 katından daha fazla). Ayrıca, hayvanlarda yapılan çalışmalarda, beta2-sempatomimetiklerin bilinen tokolitik etkilerine dayandırılabilen bir etki olan gebelik ve doğum süresinin uzaması görülmüştür. Bu etkiler, beklometazon dipropiyonat ve formoterol kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda maternal plazma formoterol düzeyleri beklenen düzeylerin altında olduğunda kaydedilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA 227EA

Etil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliğı yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

FORBEFİX inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol 120 dozluk aerosol tüplerde karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.ř.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

E-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

255/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ