

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOSTER 160 mcg/4,5 mcg İnhalasyon Tozu, Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Budesonid	200 mikrogram /inhalasyon
Formoterol fumarat dihidrat	6 mikrogram /inhalasyon

İçerir.

Hastaya ulaşan 160 mikrogram budesonid, 200 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 4,5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 6 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat inceltilmiş (inek sütü kaynaklı)	12831,1938 mikrogram /kapsül
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	6962,8062 mikrogram /kapsül

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhaler kapsül

İnhalasyon tozu içeren beyaz veya beyazımsı 3 no'lu karamelimsi turuncu renkli opak kapak ve şeffaf gövdeli HPMC kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım:

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

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA):

Orta ve ağır KOAH olgularında, semptomları ve atak sıklığını azaltmaktadır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:

FENOSTER'in içindeki maddelerin dozu her hasta için farklıdır ve hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir. Bu durum, sadece tedaviye kombinasyon ile başlandığında değil, idame doz ayarlanırken de gözönünde tutulmalıdır. Hasta, kombinasyon preparatının içindeki dozların dışında bir doz kombinasyonuna gereksinim duyarsa uygun dozda beta2-agonist ve/veya kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar verilmelidir.

Doz, semptomların efektif kontrolünün idame ettirildiği en düşük değere titre edilmelidir. Hastalar hekimleri tarafından, en uygun FENOSTER dozunu kullanmaları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidirler. Önerilen en düşük doz ile kontrol altına alındığında, bir sonraki adım tek başına inhale steroid tedavisinin denenmesini içerebilir.

FENOSTER için iki tedavi yaklaşımı söz konusudur:

A. FENOSTER idame tedavisi: Düzenli idame tedavi olarak FENOSTER ile birlikte kurtarıcı nitelikte ayrıca bir hızlı etki eden bronkodilatör alınır.

B. FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi: FENOSTER düzenli idame tedavi olarak ve aynı zamanda ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır.

A. FENOSTER idame tedavisi:

Hastalara, kurtarıcı olarak yanlarında ayrıca bir hızlı etki eden bronkodilatör bulundurmaları önerilmelidir.

Önerilen dozlar:

Erişkinler (18 yaş ve üzeri): Günde iki kez 1-2 inhalasyon. Bazı hastalar için, günde toplam iki kez 4 inhalasyon dozunu aşmamak üzere daha yüksek doz kullanılması gerekebilir.

Adolesanlar (12-17 yaş): Günde iki kez 1-2 inhalasyon.

Genel uygulamada günde iki kez kullanım ile semptomlar kontrol altına alındığında,

semptomların kontrolünün sürdürülebilmesi için hekim tarafından hastanın uzun etkili bronkodilatatöre ihtiyacı olduğu düşünülüyor ise, doz titre edilerek ulaşılan etkili en düşük doz, günde tek doz FENOSTER olarak kullanılabilir.

Ayrıca bir hızlı etki eden bronkodilatör kullanımının artması, altta yatan bir kötüleşme olduğunu göstermektedir ve astım tedavisinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

12 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez, çünkü 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük doz mevcuttur.

Çocuklar (6 yaş ve üzeri): 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük doz formoterol /budesonid kombinasyonu kullanılır.

6 yaşın altındaki çocuklar: Bu konuyla ilgili kısıtlı veri olduğu için, FENOSTER 6 yaşından küçük çocuklar için önerilmez.

B. FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi:

FENOSTER düzenli idame tedavi olarak ve ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır. Hastalara, kurtarıcı olarak FENOSTER’i her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

FENOSTER’in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı özellikle aşağıdaki durumlarda dikkate alınmalıdır:

- Yetersiz astım kontrolü ve sık sık semptom giderici tedavi ihtiyacı
- Tıbbi müdahale gerektiren geçmişe yönelik astım alevlenmeleri

Gerekli durumlarda çok sayıda ve sık FENOSTER alan hastalarda, doza bağımlı advers etkiler açısından yakın takibe ihtiyaç vardır.

Önerilen dozlar:

Erişkinler (12 yaş ve üzeri): Önerilen idame doz günde 2 inhalasyondur. Doz, sabah ve akşam birer inhalasyon veya sabah 2 yada akşam 2 inhalasyon olarak alınabilir. Bazı hastalar için günde iki kez 2 inhalasyonluk idame doz uygun olabilir. Hastalar, ihtiyaç halinde semptomların giderilmesine yönelik, ilave olarak 1 inhalasyon almalıdırlar. Birkaç dakika sonra semptomlar devam ederse ilave bir inhalasyon uygulanmalıdır. Bir defada 6 inhalasyondan fazla uygulanmamalıdır.

Normal şartlarda ihtiyaç duyulan toplam günlük doz 8 inhalasyondan fazla değildir. Bununla birlikte sınırlı bir süre için toplam günlük doz 12 inhalasyona kadar çıkabilir. **Günde 8 inhalasyondan fazla kullanan hastalara mutlaka medikal yardım almaları önerilmelidir. Bu hastalar tekrar değerlendirilmeli ve idame tedavileri tekrar gözden geçirilmelidir.**

12 yaşın altındaki çocuklar: Çocuklar için FENOSTER'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

FENOSTER idame ve semptom giderici olarak 12 yaş altında kullanımı önerilmemektedir

KOAH:

Önerilen dozlar:

Yetişkinler: Günde iki kez 2 inhalasyon uygulanır.

Uygulama şekli:

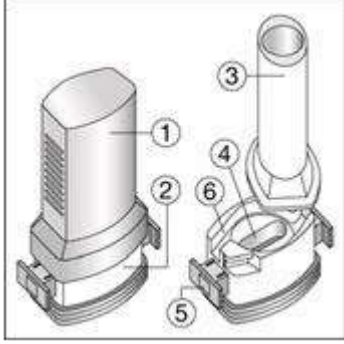
İNHALER inspirator akım ile çalışmaktadır ve İNHALER'in ağız parçası aracılığıyla derin nefes alındığında ilaç solunum yollarına ulaşır.

Not: Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan Hasta kullanım talimatında İNHALER'in kullanımı ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.
 - Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, İNHALER'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.
 - Hasta, inhalatör ağızında iken asla nefes vermemelidir.
 - Hasta, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltmak için her idame dozdan sonra ağızını suyla çalkalamalıdır. Ağızda ve boğazda pamukçuk oluşursa ihtiyaç duyulan her inhalasyondan sonra hasta ağızını su ile çalkalamalıdır.
- Bir dozdaki ilaç miktarı çok az olduğundan hasta inhalasyondan sonra ağızında herhangi bir tat hissetmeyebilir.

Kullanımdan sonra İNHALER'in kapağı kapatılmalıdır.

•FENOSTER kapsülü inhaler (cihaz) ile nasıl kullanacağınızı öğrenmek için şekillerle gösterilen talimatları takip ediniz.

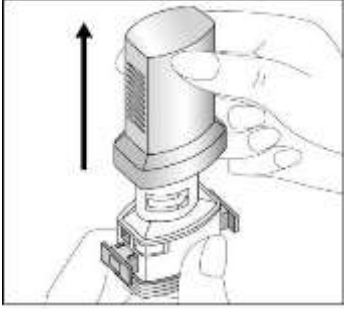


İnhaler aşağıdaki bölümlerden oluşmaktadır:

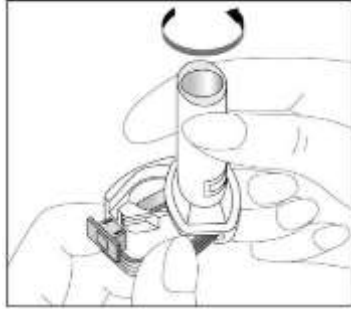
1. Ağzılığı koruyan bir kapak.
2. İlacın kapsülden düzgün olarak salınmasını sağlayan bir taban.

Taban kısmı aşağıdaki kısımlardan oluşur:

3. Ağzılık.
4. Kapsül bölmesi.
5. Kapsül bölmesinin iki yanında basıldığında çıkan iğneler aracılığıyla kapsülleri delmeye yarayan düğmeler (“kulakçıkları”)
6. Hava geçiş kanalı.

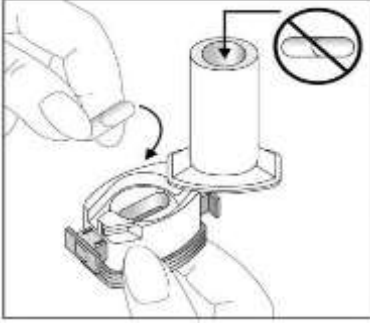


1. Kapağı çekip çıkarınız.



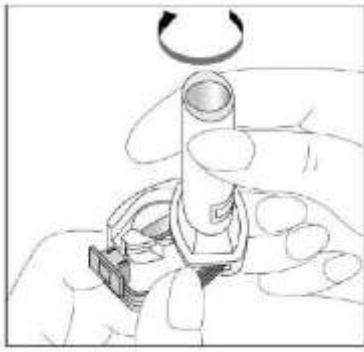
2. Kapsül bölmesini açınız.

İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağzılığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.

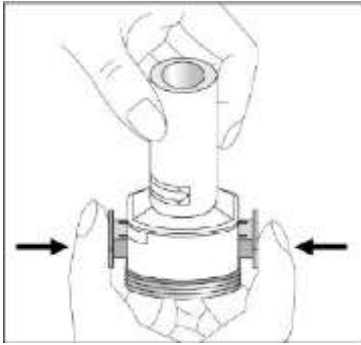


3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülü, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir.

ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine koymayınız!



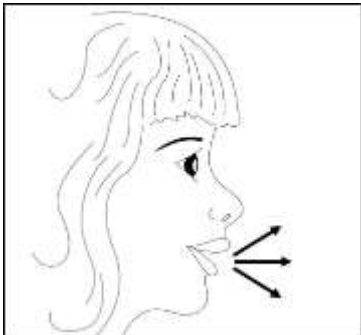
4. "Tık" sesini duyana kadar ağızlığı ok yönünün tersine döndürerek kapsül bölmesini kapatınız.





5. Tozu kapsülden serbestlemek için:

- Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz.
- Kenarlardaki iki kulakçıya (düğmelere) **aynı anda** ve **sadece bir kez** sıkıca basarak kapsülü deliniz.

Not: Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük HPMC kapsül parçacıkları ağızınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat kapsül yenilebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.



6. Nefesinizi dışarıya olabildiğince veriniz.

	<p>7. İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ağızlığı ağızınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz.• Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız.• Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. <p>Not: Kapsülün, kapsül bölmesinin üzerindeki alanda dönmesine bağlı olarak bir vızıldama sesi duymalısınız. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Daha sonra 7. basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar tekrar BASMAYINIZ.</p>
	<p>8. Cihazın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağızınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6-8. işlemleri tekrarlayınız.</p> <p>9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (Bkz. basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız ve içeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız.</p> <p>Not: İnhaleleri temizlemek için SU KULLANMAYINIZ.</p>
	<p>10. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.</p>

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda FENOSTER kullanımı ile ilgili veri yoktur. Ancak budesonid ve fomoterol ilk geçiş sırasında hepatik metabolizma ile elimine edildiklerinden, ağır karaciğer sirozu olanlarda maruziyet artabilir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük bir FENOSTER dozu mevcuttur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Budesonid, formoterol ya da inhale edilen laktoza (inek sütü kaynaklı) (düşük miktarlarda süt proteinleri içerir) karşı aşırı duyarlılığı (alerji) olanlarda kullanılmamalıdır

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnhale steroidin kombine edildiği KOAH'lı ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir

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.

FENOSTER, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır.

Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

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

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

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

FENOSTER, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Tedavi kesildiğinde dozun azaltılması ve aniden durdurulmaması önerilir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da FENOSTER'in önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon gerektiğinde doktoruna başvurmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Astım ve KOAH'ın ani ve giderek kötüleşmesi hayatı tehdit eden bir durumdur, hasta acil olarak doktor kontrolüne alınmalıdır. Bu durumda kortikosteroid tedavisinin artırılması örneğin oral yoldan bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi uygundur.

Hastalara kurtarıcı inhaler olarak FENOSTER'i (idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanan hastalar için) veya başka hızlı etki eden bronkodilatatör ilaçlarını (sadece idame tedavide FENOSTER kullanan tüm hastalar) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, semptomlar olmasa bile FENOSTER'in idame dozunu doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

FENOSTER tedavisine alevlenme sırasında veya eğer astımda belirgin kötüleşme yada akut olarak kötüleşen astım var ise başlanmamalıdır. Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FENOSTER dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. FENOSTER'in etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Oldukça kötüleşen veya akut yıpratıcı astım varsa alevlenme sırasında hastalar FENOSTER ile başlatılmamalıdır.

İlaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir. FENOSTER ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan FENOSTER ile tedaviye devam etmesi, fakat FENOSTER'e başlandıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamazsa veya kötüleşirse tıbbi destek alması istenmelidir.

Bronkodilatör öncesinde FEV 1 değerinin öngörülen normale göre $> \%50$ olan ve bronkodilatör sonrası FEV 1 değerinin öngörülen normale göre $< \% 70$ olan KOAH hastalarda FENOSTER ile ilgili klinik çalışma verileri bulunmamaktadır . (bakınız bölüm 5.1).

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermekte ani bir artış ile birlikte paradoksikal bronkospazm görülebilir. Bu durumda FENOSTER ile tedavi kesilmelidir; tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir.

Paradoksikal bronkospazm, hızlı etkili inhale bronkodilatatöre cevap verir ve hemen tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhalasyon yoluyla herhangi bir kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler: Cushing's sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal yetmezlik, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak çeşitli psikolojik veya psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyonu kapsayan davranışsal etkiler (özellikle çocuklarda) ile çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliğidir.(Bkz. Bölüm 4.8)

Kemik yoğunluğu üzerine potansiyel etkiler, özellikle uzun süre yüksek dozda kortikosteroid kullanan ve birlikte osteoporoz risk faktörleri taşıyan hastalarda göz önünde tutulmalıdır. İnhalasyon yoluyla kullanılan budesonid ile yapılan uzun süreli çalışmalar çocuklarda günlük ortalama 400 mcg (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mcg (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. FENOSTER'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur. Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğinin belirtileri varsa, böyle hastalar FENOSTER tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroid tedavisinden inhalasyon tedavisine geçen hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Geçmişte acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüş olan ya da uzun süre yüksek dozda inhalasyon yoluyla steroid kullanmış hastalar da risk altında olabilir. Oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra iyileşme önemli ölçüde zaman alabilir ve bu nedenle inhale budesonide geçirilen oral steroide bağımlı hastalar önemli bir süre için bozulmuş adrenal fonksiyondan dolayı risk altında kalabilir. Bu gibi durumlarda HPA eksen fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir. Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler ile uzun süreli, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarla tedavi, klinik açıdan önemli adrenal baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlar gibi stres durumlarında veya selektif operasyon uygulanan dönemlerde ilave sistemik kortikosteroid

tedavisi düşünölmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut adrenal kriz sırasında görölebilecek belirti ve işaretler kısmen belirsiz olabilir, ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç seviyesinde azalma, nöbet, hipotansyon ve hipoglisemi kapsayabilir.

Oral tedaviden FENOSTER'e geçilirken, alerjik veya artiritik belirtiler görünümünde rinit, egzema ve kas eklem ağrısı gibi genel olarak daha düşük bir sistemik steroid etki görölecektir. Bu durumlar için özel tedavi başlatılmalıdır. Nadir olarak, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma oluşması halinde, genel yetersiz bir glukokortikosteroid etkiden şüphelenmek gerekir. Böyle durumlarda oral glukokortikosteroid dozlarının geçici olarak arttırılması bazen gereklidir.

Hastalara, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltması için idame dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir. Pamukçuk oluşması durumunda, ihtiyaç duyulan inhalasyonun ardından ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

FENOSTER ile itrakonazol ve ritonavir veya diğör güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. 4.5 Diğör tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğör etkileşim şekilleri). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

FENOSTER, tirotoksikoz, feokromasitoma, diabetes mellitus, tedavi edilmemiş hipokalemi, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, idiyopatik subvalvular aort stenozu, şiddetli hipertansiyon, anevrizma veya iskemik kalp hastalığı, taşiaritmi ya da kalp yetmezliği gibi ağır kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

QTc-aralığı uzamış hastalarda FENOSTER kullanırken dikkatli olunmalıdır. Formoterol QTc-aralığının uzamasına neden olabilir.

Aktif ya da pasif akciğör tüberkülozu, solunum yollarında fungal ve viral enfeksiyonu olan hastalarda, inhalasyonla kullanılan kortikosteroidlere gerek olup olmadığı ve dozu yeniden değerlendirilmelidir.

Yüksek dozda beta₂-agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Beta₂-agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkiyi arttıran diğör ilaçlarla birlikte kullanılması, beta₂-agonistlerin olası hipokalemik etkisini

artırabilir. Hipokalemi yan etki olasılığının arttığı; değişken sıklıkta hızlı etkili bronkodilatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astım, hipoksi nedeniyle hipokalemi riskinin artabileceği akut ağır astım ve bu riskin artabileceği diğer durumlarda özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Bu tür durumlarda serum potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Bütün beta₂-agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyleri daha sık izlenmelidir.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Bir hastada bulanık görme veya diğer görsel rahatsızlıklar gibi semptomlar ortaya çıkarsa hasta olası nedenlerinin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna gitmesi tavsiye edilir. Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımından sonra bildirilen katarakt, glokom veya merkezi seröz korioretinopati gibi nadir hastalıklar olası nedenlerdir.

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

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

Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. FENOSTER'in etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

FENOSTER yardımcı madde olarak laktoz (inek sütü kaynaklı) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz (inek sütü kaynaklı) yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni döhil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtlan 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 kanşması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdırlar.

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

İnhaler steroidin kombine edildiği ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir. KOAH'da yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin klinik kanıtlar yetersizdir.

Pediyatrik popülasyonlar

Uzun süre inhalasyon yoluyla kortikosteroid alan çocukların büyümeleri doktor tarafından izlenmelidir. Büyüme yavaşlarsa, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidin dozunun düşürülmesi hedeflenerek tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Büyüme yetersizliği riski, kortikosteroid tedavisinin sağladığı fayda ile kıyaslanmalıdır. Ayrıca hastanın, pediyatrik solunum hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Uzun süreli çalışmalara ait sınırlı veriler, inhalasyon yoluyla steroid kullanan çocukların ve adolesanların büyük çoğunluğunun sonunda yetişkin boy hedeflerine ulaştığını göstermektedir. Ancak, başlangıçta, büyümede az ve geçici olarak bir gerileme (yaklaşık 1 cm) görülmüştür. Bu durum genellikle tedavinin ilk bir yılı içinde görülür.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Budesonidin metabolik değişimi, CYP P4503A4 ile metabolize olan maddeler tarafından (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir)) engellenmekte olduğundan bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda inhibitör ile budesonidin kullanımını arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır. CYP P450 3A4'ün bu güçlü inhibitörlerinin birlikte kullanılması budesonidin plazma düzeylerini yükseltebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER idame ve semptom giderici

tedavi önerilmemektedir. (Bkz.Bölüm4.4).

Günde bir kez 200 mg şeklinde uygulanan güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol, eşzamanlı olarak oral yoldan uygulanan budesonidin (3 mg'lık tek doz) plazma düzeylerini ortalama altı kat arttırmıştır. Ketokonazol, budesonid uygulamasından 12 saat sonra verildiğinde konsantrasyon ortalama sadece üç kat artmıştır ve bu durum uygulama zamanlarının birbirinden ayrılmasının plazma düzeylerindeki artışı azaltabileceğini göstermektedir. Yüksek doz inhale budesonid ile ilgili bu etkileşim hakkındaki sınırlı veriler, günde bir kez 200 mg itrakonazol, inhale budesonid (1000 mcg'lık tek doz) ile eşzamanlı uygulandığında plazma düzeylerinde belirgin artışlar olabileceğini (ortalama dört kat) ortaya koymaktadır.

Farmakodinamik etkileşimler :

Beta-adrenerjik blokör ilaçlar, formoterolün etkisini zayıflatabilir ya da tamamen inhibe edebilirler. Bu nedenle zorunlu olmadıkça, FENOSTER, beta-adrenerjik blokör ilaçlarla (göz damlaları dahil) birlikte kullanılmamalıdır.

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler (terfenadin), ve trisiklik antidepressanlarla birlikte kullanıldığında QTc-aralığı uzayabilir ve ventriküler aritmi riski artar.

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta2-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

Monoamino oksidaz inhibitörleri ve furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikteki ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipertansif reaksiyonlar artabilir.

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar. Diğer beta-adrenerjik ilaçlarla veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronkodilatasyon etki görülebilir.

Dijital glikozitleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye eğilimi artırabilir.

Hipokalemi beta 2 -agonisti tedavisinden kaynaklanabilir ve etkisi ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretiklerle eşzamanlı tedavi nedeniyle güçlenebilir (bkz. Bölüm 4.4)

Budesonid ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyonlar

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip astımlı kadınlar ve gebe olan astımlı kadınları da içeren astımlı hastalarda genel olarak yetersiz astım kontrolü riski bulunması nedeniyle, çocuk doğurma potansiyeline sahip astımlı kadınları da içeren bu hastaların ideal bir anti-astmatik tedavi almaları son derece önemlidir.

- FENOSTER(budesonid,formoterol) ile tedavi, gebe kadın ya da fetüsü için herhangi bir ilave anlamlı klinik risk oluşturmaz ve bu nedenle herhangi bir aktif kontrasepsiyon kullanılması gerekli değildir.

- FENOSTER'in bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

FENOSTER'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

FENOSTER gebelikte ancak sağlanan fayda ortaya çıkabilecek risklerden fazla olduğunda kullanılabilir. Budesonidin, yeterli astım kontrolünü idame ettirecek etkili en düşük dozu kullanılmalıdır.

Gebelikte, FENOSTER tedavisine veya formoterol ve budesonidin birlikte kullanılmasına yönelik herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Sıçanlardaki bir embriyo-fetal gelişim çalışmasının verileri kombinasyondan kaynaklanan herhangi bir artmış etkiyi işaret etmemiştir.

Formoterolün hamile kadınlarda kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir. Hayvan

çalışmalarında, çok yüksek sistemik dozların kullanıldığı üreme çalışmalarında formoterol advers etkilere neden olmuştur (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Yaklaşık 2000 gebeden elde edilen veriler, inhale budesonidin kullanılması ile ilişkili olarak teratojenik riskin artmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu durum, önerilen dozların verildiği insanlarda aynı değildir.

Hayvan çalışmalarında, glukokortikoidlerin doğumdan önce aşırı miktarda alınmasının intrauterin gelişmede gecikme, yetişkin kardiyovasküler hastalık ve glukokortikoid reseptör yoğunluğunda, teratojenik doz aralığının altında görülen nörotransmitter döngüsü ve etkilerinde kalıcı değişikliklere yönelik bir ilişki saptanmıştır.

Laktasyon dönemi:

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak tedavi dozlarında kullanıldığında bebeğe zararlı etkisi olması beklenmez. Formoterolün insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, az miktarda formoterolün anne sütüne geçtiği belirlenmiştir. FENOSTER, emziren annelere, ancak anneye sağlanan faydanın, çocukta görülebilecek riskten daha fazla olması halinde verilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Budesonidin üreme üzerindeki etkisi hakkında veri yoktur. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, erkek sıçanlarda yüksek sistemik maruziyette azalmış üreme fonksiyonu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FENOSTER'in araç ve makine kullanmaya herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

FENOSTER, hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden bu maddelerin herbirine ait, aynı tipte ve aynı sıklıkta advers etkiler görülebilir. Bu iki maddenin birlikte kullanılmasına bağlı olarak advers etkilerde bir artış gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler; beta₂-agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpasyon gibi yan etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar.

Budesonid ya da formoterole bağlı aşağıdaki yan etkiler organ sınıfı ve sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklık tanımlaması: 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 ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sınıflandırma	Sıklık	Advers ilaç reaksiyonu
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Orofarinksde Candida Enfeksiyonları, pnömoni (KOAH'lı hastalarda)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	çok seyrek	Cushing's sendromu, adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalemi
	çok seyrek	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Ajitasyon, psikomotor hiperaktivite, ,anksiyete uyku bozuklukları
	çok seyrek	Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak ocuklarda)
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, tremor
	Yaygın olmayan	Sersemlik
	çok seyrek	Tat alma bozukluklar
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Bulanık görme (Bkz. 4.4 zel kullanım uyarıları ve önlemleri).
	Çok seyrek	Katarakt ve glokom

Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyonlar
	Yaygın olmayan	Taşikardi
	Seyrek	Kardiyak aritmiler, örn. atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller
	Çok seyrek	Angina pectoris. QTc aralığının uzaması.
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek	Kan basıncında değişkenlik
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Boğazda hafif bir irritasyon, öksürme, ses kalınlaşması
	Seyrek	Bronkospazm
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Bulantı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Morarma
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Adale krampları

Orofarinkteki Candida enfeksiyonu ilaç birikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalara her idame dozundan sonra ağızlarının su ile çalkalanmasının önerilmesi, riski en aza indirir. Orofarinkteki Candida enfeksiyonu genelde inhale kortikosteroid tedavisini kesmeye gerek kalmadan topikal antifungal tedaviye cevap verir. Eğer orofarinkte pamukçuk oluşursa da, hastalar gerekli inhalasyonlardan sonra da ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi bazı vakalarda nadiren paradoksikal bronkospazm gelişebilir. Bu durum 10.000'de 1 kişiden azını etkilemekte, doz uygulamasının ardından hırıltı ve nefes darlığında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Paradoksikal bronkospazm hızlı

etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. FENOSTER derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bir alternatif tedavi başlanmalıdır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhalasyon yoluyla herhangi bir kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler; Cushing's sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal yetmezlik, çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomdur. Enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet ve stres koşullarına adapte olmakta azalma da meydana gelebilir. Etkiler muhtemelen doza, uygulama süresine, birlikte kullanılan veya daha önceki steroid maruziyetine ve bireysel hassasiyete bağlıdır.

Beta₂-agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda FENOSTER kullanımı ile ilgili veri yoktur. Ancak budesonid ve fomoterol ilk geçiş sırasında hepatik metabolizma ile elimine edildiklerinden, ağır karaciğer sirozu olanlarda maruziyet artabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

Pediyatrik popülasyonlar

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi görüntülenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.)

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)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Formoterolün doz aşımı durumunda tremor, palpasyon gibi β_{2} -agonistlere bağlı tipik etkiler görülebilir. İzole vakalarda bildirilen belirtiler; taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi, QTc-aralığında uzama, aritmi, bulantı ve kusmadır. Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanabilir. Akut bronşiyal obstrüksiyonu olan hastaya 3 saat içinde verilen 90 mikrogramlık bir doz güvenilirlik konusunda sorun yaratmamıştır.

Çok yüksek dozlarda olsa bile, akut budesonid doz aşımının klinik açıdan sorun oluşturması beklenmez. Uzun süre çok yüksek dozlarda kullanılırsa, hiperkortisizm, ve adrenal baskılanması gibi sistemik glukokortikosteroid etkileri ortaya çıkabilir.

Formoterol doz aşımına bağlı olarak FENOSTER tedavisinin kesilmesi gerekirse, inhalasyon yoluyla kullanılan uygun bir kortikosteroid tedavisinin uygulanması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjikler ve obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar

ATC kodu: R03AK07

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

FENOSTER, formoterol ve budesonid içerir ve her ikisinin de etki mekanizmaları farklıdır ve astım alevlenmelerinin azalabilmesi için aditif etki gösterirler. Budesonid ve formoterolün spesifik özellikleri bu kombinasyonun, hem idame hem de semptom giderici tedavide kullanılmasını sağlamaktadır.

Budesonid :

Budesonid inhale edildiğinde, solunum yollarında doza bağımlı antiinflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İn hale edilen budesonid, sistemik kortikosteroidlere göre daha az ciddi advers etkilere sahiptir. Glukokortikosteroidlerin bu antiinflamatuvar etkisinden sorumlu olan esas mekanizma bilinmemektedir.

Formoterol :

Formoterol, geri dönüşlü solunum yolu tıkanıklığı olan hastalarda inhale edildiğinde, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan, selektif bir beta₂-adrenerjik uyarıcıdır.

Bronş genişletici etkisi doza bağımlı olarak 1-3 dakika içinde hızla başlar ve tek bir dozdan sonra etkisi en az 12 saat sürer.

Formoterol/budesonid kombinasyonu

Astım :

Formoterol/budesonid kombinasyonunun idame tedavisinde klinik etkinlik

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. 2 ayrı 12 haftalık çalışmada budesonid/formoterol kombinasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün serbest kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir beta₂ agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 265 çocuk formoterol/budesonid kombinasyonu idame dozu ile (80/4.5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde iki kez, 2 inhalasyon) ve gerekli hallerde kısa etkili bir beta₂-agonist ile tedavi edilmişlerdir. Akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonid TURBUHALER'in karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

Formoterol/budesonid kombinasyonunun idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkililik

6 veya 12 ay süren 5 adet çift-kör etkililik ve güvenilirlik çalışmasında (4447 hasta budesonid/formoterol kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavi için rastgele seçilmiştir.) toplam 12076 astım hastası yer almıştır. İn hale glukokortikosteroidlerin kullanılmasına rağmen çalışmalara alınan hastaların semptomatik olması gerekmiştir.

5 adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, budesonid/formoterol kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde budesonid/formoterol kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda budesonid/formoterol kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735), benzer idame dozda budesonid/formoterol kombinasyonu ile birlikte semptom

giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 1) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735’ de akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü ve semptom giderici tedavi kullanımı tüm tedavi gruplarında benzerdir. Çalışma 734’ de, her iki tedavi ile karşılaştırıldığında, semptomlar ve semptom giderici tedavi azaltılmış, akciğer fonksiyonu düzelmiştir. 5 çalışmanın kombine analizinde, budesonid/formoterol kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavi uygulanan hastalara, tedavi günlerinin % 57’sinde herhangi bir semptom giderici tedavi uygulanmamıştır. Tolerans gelişimine dair herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Tablo 1 Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler

Çalışma no.süre	Tedavi grupları	n	Ciddi alevlenmeler ^a	
			Vakalar	Vakalar/hastasene
Çalışma 735 6 ay	Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd+ihtiyaç halinde	1103	125	0.23 ^b
	Budesonid/Formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0.4 mg+ ihtiyaç halinde	1099	173	0.32
	Salmeterol/flutikazon 2x 25/125 µg bd + 0.4 mg terbutalin ihtiyaç halinde	1119	208	0.38
Çalışma 734 12 ay	Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd+ihtiyaç halinde	1107	194	0.19 ^b
	Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd + Formoterol 0.4 µg + ihtiyaç halinde	1137	296	0.29
	Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd + terbutaline 0.4 mg+ ihtiyaç halinde	1138	377	0.37

^a Hastaneye yatırılma/acil tedavi veya oral steroidler ile tedavi

^b Alevlenme sıklığında azalma her iki karşılaştırmada istatistiksel (P değeri < 0.01) olarak önemlidir.

Yukarıda belirtilen 5 çalışma ile 160/4.5 mikrogram ile günde iki kez iki inhalasyon düzeyindeki daha yüksek bir idame dozunun kullanıldığı ek bir çalışmayı kapsayan altı çift-kör çalışmada adolesanlar ve erişkinlerde kıyaslanabilir bir etkililik ve güvenilirlik ortaya konmuştur, Bu değerlendirmeler 1847'si adolesan olan 14385 astım hastasını temel almıştır. Budesonid/formoterol idame tedavisi ve semptom giderici olarak en az bir gün boyunca 8'den fazla inhalasyon alan adolesan hastaların sayısı sınırlıdır ve bu biçimde kullanım seyrek bir durumdur.

Akut astım semptomlarından ötürü medikal dikkat gerektiren hastalar ile yapılan diğer iki çalışmada budesonid/formoterol kombinasyonu, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterole benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

KOAH:

Orta şiddet ve ağır şiddetli KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, budesonid/formoterol kombinasyonunun akciğer fonksiyonu ve alevlenme sıklığı (uygulanan oral steroid ve/veya antibiyotik kürü ve/veya hospitalizasyon sayısı ile belirlenir) üzerine etkisi değerlendirilmiştir.- Her iki çalışma için dahil edilme kriteri, bronkodilatör öncesinde FEV 1 değerinin öngörülen normale göre <%50 olması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılım sırasında medyan bronkodilatör sonrası FEV 1 değeri, öngörülen normalin %42'si olmuştur. Bir yıldaki ortalama alevlenme sayısında (yukarıda belirtildiği gibi), formoterol ile tek başına tedavi ya da plaseboya göre budesonid/formoterol kombinasyonu ile belirgin bir azalma sağlanmıştır (ortalama sıklık budesonid/formoterol kombinasyonunun grubunda 1.4, plasebo/formoterol grubunda 1.8-1.9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı budesonid/formoterol kombinasyonunun kullanan grupta biraz daha azdır (Formoterol/Budesonid kombinasyonunun kullanan grupta 7-8 gün/hasta/yıl, plasebo ve formoterol kullanan hastalarda sırasıyla 11-12 gün/hasta/yıl ve 9-12 gün/hasta/yıl). FEV1 gibi akciğer fonksiyonu parametrelerindeki değişikliklerde Budesonid/formoterol kombinasyonunun, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim :

Budesonid/formoterol kombinasyonu ve bileşimindeki budesonid ve formoterolü tek başına

içeren ilaçların, budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımları açısından biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bileşimindeki maddeleri tek başına içeren ilaçlarla kıyaslandığında, budesonid/formoterol kombinasyonu ile kortizol baskılanmasında hafif bir artış görülmüştür. Bu farkın klinikteki güvenilirlik üzerine bir etkisi yoktur.

Budesonid ve formoterolün farmakokinetik etkileşimine ilişkin bir kanıt yoktur.

Budesonid ve formoterolü tek başına içeren preparatların veya budesonid/formoterol kombinasyonunun uygulanmasından sonra her bir maddenin farmakokinetik parametreleri karşılaştırılabilir. Budesonid, kombinasyon şeklinde uygulandığında, eğri altındaki alanı (EAA) biraz yüksek, emilimi daha hızlı ve doruk plazma konsantrasyonu biraz daha yüksektir. Formoterol tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanıldığında, doruk plazma konsantrasyonları birbirine yakındır.

İnhalasyonla alınan budesonid hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 30 dakika içinde ulaşılır. Yapılan çalışmalarda, Turbuhaler aracılığıyla inhale edilen budesonidin akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik yararlanımı, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır. 6-16 yaş çocuklarda akciğerdeki depozisyonu, aynı doz verilen yetişkinler ile aynı aralığa denk gelmektedir, sonuç plazma konsantrasyonları saptanmamıştır.

İnhale edilen formoterol hızla emilir ve 10 dakika içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan çalışmalarda, Turbuhaler aracılığıyla inhale edilen formoterolün akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %28-49'udur. Sistemik yararlanım, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %61'i kadardır.

Dağılım:

Formoterol yaklaşık %50, budesonid %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi, formoterol için yaklaşık 4 L/kg, budesonid için ise yaklaşık 3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Formoterol konjugasyon reaksiyonları ile metabolize olur (aktif O-demetilasyon ve deformilasyon metabolitleri oluşur, ancak bunlar inaktif konjugatlar olarak görülür). Budesonid karaciğerden ilk geçişi sırasında (yaklaşık %90) ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. En önemli metabolitleri olan 6-β-hidroksibudesonid ve 16-α-hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid

aktivitesi budesonidin aktivitesinin %1'inden azdır. Budesonid ve formoterol arasında herhangi bir metabolik etkileşim ya da yer değiştirme reaksiyonları olduğuna ilişkin bulgu yoktur.

Eliminasyon:

Formoterol dozunun büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olarak böbrekler aracılığıyla atılır. İnhalasyondan sonra hastaya ulaşan formoterol dozunun %8-13'lük miktarı metabolize edilmeden idrarla atılır. Formoterolün sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1,4 L/dak.) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olarak atılır. Budesonid metabolitleri, aynen ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1,2 L/dak.) ve intravenöz yoldan uygulandığında plazma eliminasyon yarılanma süresi ortalama 4 saattir.

Budesonid ve formoterolün, çocuklarda ve böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği konusunda bilgi yoktur. Karaciğer yetmezliği olanlarda budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımı artabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Hem budesonid hem de formoterol için sistemik maruziyet uygulanan doz ile doğrusal bir ilişki içindedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Budesonid ve formoterol tek başına ya da ikisinin kombinasyonu ile hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarında görülen etkiler abartılmış farmakolojik etkilerdir.

Üreme ile ilgili hayvan çalışmalarında budesonid gibi kortikosteroidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet malformasyonları) sebep olduğu gösterilmişse de bu etkilerin önerilen dozlarla tedavi edilen insanlar için geçerli olmadığı görülmüştür. Hayvanlarda, formoterol ile yapılan üreme çalışmalarında, sistemik yararlanımın yüksek olduğu erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve sistemik yararlanımın klinikteki kullanımdan önemli ölçüde yüksek olduğu durumlarda, implantasyon kayıpları ile birlikte postnatal yaşam süresinde ve doğum kilosunda azalma gözlenmiştir. Ancak bu hayvan deneylerinin sonuçları insanlar için geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat inceltilmiş (inek sütü kaynaklı)

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

HPMC kapsül

Kırmızı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Hipromelloz (E464)

Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve her zaman blister içinde muhafaza edilmelidir. Blisterler ancak kullanımdan hemen önce açılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/OPA-Alu-PVC blister içinde 1 kutuda 120 kapsül olacak şekilde ambalajlanır. Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte 1 adet Medikal cihaz içerir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/190

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ