

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TUDOR-COMBİ 12 mcg-200 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

TUDOR 12 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

Etkin madde:

Formoterol fumarat dihidrat 0.01224 mg
(0.012 mg Formoterol fumarat
+ % 2 eksez doz)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 24.98776 mg

BEPTON 200 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

Etkin madde:

Budesonid 0.22 mg
(0.200 mg Budesonid+ % 10 eksez doz)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 24.78 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu içeren kapsül

TUDOR

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli homojen görünümlü toz içeren, şeffaf HPMC kapsül (No:3).

BEPTON

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli homojen görünümlü toz içeren, sarı kapak ve şeffaf gövdeden oluşan HPMC kapsül (No:3).

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.

Formoterol, astımlı hastalarda monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Amfizem ve kronik bronşit: Formoterol, amfizem ve kronik bronşit hastalarında egzersiz kapasitesini artırmakta ve semptomatik düzelme sağlamaktadır. Formoterol, budesonid ile birlikte düzenli kullanıldığında orta ve ağır amfizem ve kronik bronşit olgularında atak sıklığını ve semptomları azaltmaktadır.

Budesonid, amfizem ve kronik bronşit hastalarında monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TUDOR-COMBİ, astım ataklarının akut semptomlarını hafifletmek için kullanılmamalıdır. Akut atak durumunda kısa etkili bir beta2-agonist kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Yetişkinler

TUDOR

TUDOR dozu, hastanın kişisel ihtiyacına göre ayarlanmalı ve terapötik amaca ulaşılmasını sağlayan en düşük dozda uygulanmalıdır. Doz, önerilen maksimum doz aşacak şekilde artırılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Astım: Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (12 mikrogram formoterole eşdeğer) kullanılması önerilir. Daha ciddi vakalarda günde 2 kez 2 inhaler kapsül verilir. Önerilen en yüksek idame dozu günde 48 mikrogramdır.

Gerekirse belirtilerin hafifletilmesi için, önerilen en yüksek günlük doz olan 48 mikrogramı aşmamak kaydıyla her gün 1-2 ilave kapsül kullanılabilir. Ancak haftada iki günden fazla ilave dozlara ihtiyaç olduğu takdirde doktora danışılmalı ve tedavi yeniden değerlendirilmelidir, çünkü bu durum hastalığın ağırlaştığının belirtisi olabilir.

Egzersiz neden olduğu bronkospazm veya bilinen kaçınılmaz bir alerjen ile temastan önce: egzersiz veya alerjenle temastan en az 15 dakika önce 1 inhaler kapsül (12 mcg) inhale edilmelidir. Ciddi bronkospazm öyküsü olan hastalarda profilaktik olarak 2 inhaler kapsül (24 mcg) gerekli olabilir.

Amfizem ve kronik bronşit tedavisi: Düzenli idame tedavisi için günde iki kez 1-2 inhaler kapsül (12-24 mcg).

BEPTON

Tek bir kapsül içindeki en düşük doz 200 mikrogramdır. Eğer 200 mikrogramdan düşük tek bir doz gerekiyorsa bu ürün kullanılamaz.

Hafif şiddette astımı olan yetişkinlerin tedavisine, günde bir kere 200 mikrogram olarak belirlenmiş minimum etkili dozla başlanabilir. Normal idame dozu günde iki defa 1-2 (200-400 mikrogram) inhalasyon kapsülüdür (günde 400-800 mikrograma eşdeğer).

Şiddetli astım atakları sırasında, hasta oral kortikosteroid tedavisinden budesonid inhalasyon tedavisine geçirilirken veya oral kortikosteroid tedavi dozu azaltıldığında günlük doz (2-4'e bölünerek) 1600 mikrograma kadar yükseltilebilir.

İdame tedavisinin sağlanabilmesi için gereken en düşük düzey elde edilecek şekilde doz kişiye göre ayarlanmalıdır. BEPTON düzenli olarak her gün alınmalıdır. Doz, bireysel olarak tekrar ayarlanmalıdır. Hastanın bir inhalasyon cihazından diğerine geçirilmesi sırasında doz, kişiye göre tekrar ayarlanmalıdır.

Çocuklar (6 yaş ve üzeri):

TUDOR

Astım: Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhaler kapsül (12 mikrogram) kullanılması önerilir. Önerilen en yüksek doz günde 24 mikrogramdır. TUDOR sadece bir inhale kortikosteroid (örneğin, BEPTON) ilave olarak reçete edilmeli ve kullanılmalıdır.

Egzersizizin neden olduğu bronkospazm veya bilinen kaçınılmaz bir alerjen ile temastan önce: egzersiz veya alerjenle temastan en az 15 dakika önce 1 inhaler kapsül (12 mcg) inhale edilmelidir.

BEPTON

6 yaşın altındaki çocuklarda klinik deneyim olmadığından, BEPTON bu yaş grubundaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Hafif şiddette astımı olan çocuklarda tedavi günde bir kere 200 mikrogram ile başlatılabilir. Normal idame dozu günde iki defa 200 mikrogramdır (günde 400 mikrograma eşdeğer). Azami günlük doz 800 mikrogramdır. BEPTON erişkinlerin denetimi altında kullanılmalıdır. İnhaler cihazının etkin kullanımı, çocuğun inhaleri doğru bir şekilde kullanabilmesine bağlıdır.

Uygulama şekli:

TUDOR ve BEPTON kapsüller yalnızca inhalasyon cihazı ile tatbik edilmelidir ve sadece oral inhalasyon içindir.

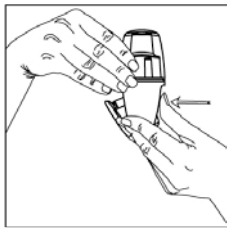
Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her BEPTON uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

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

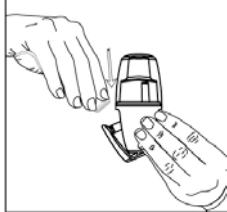
İnhalasyon cihazının kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir. Kapsüllerin kesinlikle ağız içine alınarak yutulmaması ve kesinlikle inhaler içine yerleştirildikten sonra soluk alma yoluyla kullanılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Kapsülün parçalanabileceği ve inhalasyondan sonra ağız veya boğaza küçük parçacıklarının ulaşabileceği hastaya anlatılmalıdır. Bu olasılık kapsülün birden fazla delinmemesi ile en aza indirilir.

Kapsüller blister ambalajından **kullanımdan hemen önce** çıkarılmalıdır.

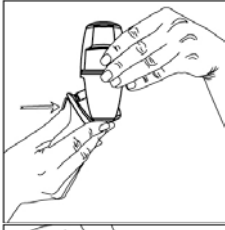
Aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.



1. Cihazı kenarlarından sıkıca tutunuz ve alt bölümde yer alan renkli kapsül bölmesini, üzerindeki parmak boşluğundan iterek açınız.



2. İnhaler kapsülü, kapsül şeklindeki boşluğa yerleştiriniz. Kapsülü kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarınız.



3. Kapsül bölmesini “klik” sesi duyana kadar ters yönde iterek kapatınız.



4. Kapağı çekerek çıkarınız.



5. İnhaleri dik tutarak ağızlığı işaretli kenarlardan aşağıya doğru sadece bir kez bastırınız. Bu şekilde kapsül delindikten sonra, bastırmayı bırakınız.

Lütfen dikkat: Bu işlemi yaparken kapsül parçalanabilir ve soluma sırasında küçük parçaların ağız ve boğaza kaçma olasılığı vardır. Kapsülün kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarılması ve kapsülü patlatmak için bir kez basılması kapsülün parçalanma riskini en aza indirir.



6. Nefesinizi kuvvetlice dışarı veriniz.



7. Ağızlığı ağızınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye yaslayınız. Ağızlığın etrafını dudaklarınızla sıkıca kapatınız ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alınız. Toz dağılırken kapsülün bölmesinde dönmesinden kaynaklanan bir vızıltı sesi duyacaksınız. Bu sesi duymadıysanız kapsül, bölmesinde sıkışmış olabilir. Bu durumda cihazı açınız ve kapsülü bölmesinde oynatarak gevşetiniz. Kapsülü gevşetmek için düğmelere birden fazla basmayınız.

8. Vızıltı sesini duyduktan sonra cihazı ağızınızdan çıkartınız ve nefesinizi rahatsız olmayacağınız şekilde olabildiğince uzun süre tutunuz. Daha sonra normal şekilde nefes almaya devam ediniz. Cihazı açarak kapsülün içinde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Kapsülde toz kalmışsa, 6., 7. ve 8. basamakları tekrarlayınız.

9. Kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız, boş kapsülü çıkarınız, kapsül bölmesini kapatınız ve kapağı tekrar takınız.

Cihazın Temizlenmesi

Toz kalıntılarını temizlemek için ağız parçası ve kapsül haznesi kuru ve temiz bir bezle silinmelidir. Temiz yumuşak bir fırça da bu amaçla kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına işaret eden veriler mevcut değildir. Oral budesonid ile elde edilen farmakokinetik verilere dayalı olarak, bu tip hastalarda ilacın sistemik maruziyetinin klinik açıdan anlamlı düzeylerde değişmesi olası değildir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına işaret eden veriler mevcut değildir. Diğer yandan budesonid büyük oranda karaciğer metabolizması ile elimine edilmektedir. Dolayısıyla şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BEPTON kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Oral budesonid ile elde edilen farmakokinetik verilere dayalı olarak hafif ila orta şiddette karaciğer

yetmezliği olan hastalarda ilaç maruziyetinde klinik açıdan anlamlı bir değişiklik olması olası değildir.

Formoterolün karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalardaki kullanımına ilişkin klinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, TUDOR'un böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımında doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

TUDOR'un 5 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Egzersizin neden olduğu bronkospazma karşı koruyucu tedavinin etkinlik ve güvenilirliği 12 yaşın altındaki çocuklarda tam olarak değerlendirilmemiştir.

6 yaşın altındaki çocuklarda klinik deneyim olmadığından, BEPTON bu yaş grubundaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastaların, genç erişkin hastalarda kullanılanlardan farklı bir doza gereksinim duyduğuna işaret eden herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Formoterole, budesonide ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda kontrendikedir.
- Budesonid, status astmatikus veya astımın diğer akut epizotlarında kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

İnhale steroidin kombine edildiği ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir.

Amfizem ve kronik bronşitte yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin yeterli klinik kanıt yoktur.

Astımlı hastalarda kutu içinde bulunan iki ayrı ilaç, doktorun nerisi doğrultusunda mutlaka birlikte kullanılmalıdır. Sadece bir ilacın kullanımı tedavide eksiklik ve yetersizlik yaratabilir.

Formoterol; astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

TUDOR'un etkin maddesi formoterol, uzun etkili beta2-adrenerjik agonistler sınıfına dahildir. Uzun etkili diğer bir beta-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 13/13, 176 ve 3/13, 179). Astımla ilişkili ölüm oranının formoterol ile artıp artmadığına dair yeterli çalışma yürütülmemiştir. Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

Formoterol, başka bir uzun etkili beta2-agonist ile birlikte kullanılmamalıdır.

Formoterol, astımda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır. Formoterol, 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.

Astım hastalarını tedavi ederken, uzun etkili bir beta2 agonist (LABA) olan formoterol, 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 (örneğin, budesonid) ilave olarak kullanılmalıdır.

İnhale kortikosteroid ile uzun etkili beta2 agonistin ayrı kullanılmasının gerekli olduğu durumlar dışında 5-12 yaş arası çocuklarda, inhale kortikosteroid ile uzun etkili beta2 agonist (LABA) içeren bir kombinasyon preparatla tedavi uygulanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 4.8). İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Formoterol reçete edildiğinde hastalar aldıkları antiinflatuvar tedavinin yeterliliği açısından değerlendirilmelidirler. Hastalara, formoterol almaya başladıktan sonra, belirtilerde düzelme olsa bile antiinflatuvar tedaviye değişiklik yapmaksızın devam etmeleri öğütlenmelidir.

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, formoterol dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve formoterol etkili en düşük dozda kullanılmalıdır.

Antiinflatuvar tedavi:

Hastalara, inhale budesonid tedavisinin astımdaki profilaktik niteliği ve semptomları olmadığında bile düzenli olarak kullanmaları gerektiği anlatılmalıdır.

İnhale kortikosteroidler, özellikle uzun süreli olarak yüksek dozlarda kullanıldığında, sistemik etkiler ortaya çıkarabilir. Bu etkiler, oral kortikosteroidlerle yapılan tedavide görülenden çok daha az ortaya çıkar. Bazı olası sistemik etkiler arasında adrenal supresyon, hiperadrenokortisizm/Cushing sendromu, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve daha seyrek olarak, psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyon (özellikle çocuklarda) dahil olmak üzere bir dizi psikolojik ya da davranışsal etkiler yer almaktadır. Bu nedenle, inhale kortikosteroid dozunun etkin astım kontrolünün sağlandığı en düşük doz olacak şekilde ayarlanması önemlidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Astım atakları:

Formoterol ile yapılan klinik çalışmalar, formoterol kullanan hastalarda ağır astım ataklarının sıklığının plasebo alanlara göre özellikle 5-12 yaş arasındaki hastalarda daha yüksek olduğunu düşündürmüştür (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Bu çalışmalar, ağır astım atağı oranları açısından tedavi grupları arasındaki farkların doğru olarak ölçülmesine imkân vermemektedir.

Semptomlar devam ettiği takdirde ya da semptomların kontrol edilebilmesi için gereken formoterol dozlarının sayısı arttığı takdirde böyle bir gelişmenin genellikle altta yatan durumun kötüleştiğini gösteriyor olması nedeniyle doktorlar kullanılan astım tedavisini yeniden değerlendirmelidir.

Hastalara astımları kötüleştiği takdirde (kısa etkili inhale bronkodilatör tedavisinin uygulanma sıklığında artış ya da inatçı solunum semptomları) doktorları ile temasa geçmeleri önerilmelidir.

Astımın akut atakları sırasında budesonid dozunda artışa veya kısa süreli oral kortikosteroidlerle ve/veya eğer bir enfeksiyon varsa antibiyotikle ilave bir tedaviye gereksinim duyulabilir.

Budesonid, akut bronkospazmda fayda sağlamadığı gibi; status astmatikus veya diğer akut astım nöbetlerinde uygulanması gereken primer tedavi değildir.

Astım atağı esnasında formoterol tedavisine başlanmamalı ya da dozu artırılmamalıdır. Hastalar alevlenme döneminde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

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

Hastalar akut astım semptomlarını hafifletmek için kurtarıcı ilaç olarak her zaman yanlarında kısa etkili bir inhale bronkodilatör bulundurmalıdır.

Eşlik eden şartlar:

Formoterol 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 dekompanseasyon, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, şiddetli hipertansiyon, anevrizma, feokromositoma, hipertrofik obstrüktif kardiyomiopati, tirotoksikoz, QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama (QTc > 0.44 saniye; bkz. Bölüm 4.5).

Daha önceden kardiyak problemleri bulunan ve teofilin ile formoterol'ü bir arada kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Formoterol dahil beta2 uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda formoterol tedavisi başlatıldığında kan glukoz değerlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Sessiz seyreden akciğer tüberkülozu olan veya solunum yollarında fungal veya viral enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bronşektazi ve pnömokonyoz gibi akciğer hastalıkları olan hastaları tedavi ederken fungal enfeksiyon olasılığı göz önüne alınmalıdır.

Daha önceden bilinen kalp sorunları olan hastalarda teofilin ve formoterol eş zamanlı kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Hipokalemi:

Formoterol dahil beta2-agonist tedavisi sonucunda ciddi hipokalemi görülebilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir. Hipoksi ve birlikte uygulanan tedavi hipokalemiyi şiddetlendirebileceğinden, şiddetli astımlı hastalarda özel bir dikkat önerilir (bkz. Bölüm 4.5). Böyle durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksal bronkospazm ihtimali akılda tutulmalıdır. Böyle bir durum görüldüğünde, formoterol fumarat-budesonid tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Büyüme üzerindeki etki:

Uzun süreli olarak inhale kortikosteroid tedavisi gören çocukların boylarının düzenli olarak ölçülmesi önerilmektedir. Büyümede yavaşlama olduğu takdirde inhale kortikosteroid dozunun, mümkünse astım kontrolünün etkin şekilde sağlandığı en düşük doza indirilmesi amacıyla tedavi gözden geçirilmelidir. Ayrıca, hastanın bir pediyatrik solunum hastalıkları uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir. “Gelişim hızındaki inhale kortikosteroidlerle ilişkili bu azalmanın, yetişkinlikte ulaşılan boy üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere, uzun vadeli etkileri bilinmemektedir. Oral olarak inhale edilen kortikosteroid tedavisinin kesilmesini takiben büyümeyi “yakalama” potansiyeli yeterince incelenmemiştir.

Eş zamanlı tedaviler:

Budesonid ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (örneğin; itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, neflınavir, amiodaron, klaritromisin) uzun süre eş zamanlı uygulamasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Steroid ile tedaviye başlanan hastalar:

Terapötik etki genellikle 10 gün içerisinde elde edilmektedir. Aşırı bronşiyal mukus sekresyonu olan hastalarda, tedavinin başlangıcında, yaklaşık 2 hafta gibi kısa bir süre, oral kortikosteroid tedavisi tedaviye eklenebilir.

Steroidle bağımlı olan hastalar:

Oral steroidlerden budesonide geçilirken, hasta görece olarak stabil bir dönemde olmalıdır. Yaklaşık 10 gün boyunca daha önceden kullanılan oral steroidle birlikte yüksek doz budesonid kombinasyonu verilir. Daha sonra, oral doz kademeli olarak azaltılarak (örneğin her ay 2.5 mg prednizolon veya eşdeğeri oranında) mümkün olan en düşük düzeye indirilmelidir. İlave sistemik kortikosteroidler ya da budesonid ile yapılan tedavi aniden değil, yavaşça kesilmelidir.

Travma, cerrahi veya ağır enfeksiyonlar gibi özel kriz durumlarına karşı koyma amacıyla hastanın adrenokortikal rezervinin yeterli düzeyde olduğundan emin olmak için sistemik kortikosteroidlerden budesonide geçilen ilk aylar boyunca özellikle dikkatli olunmalıdır. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir. Bazı hastalar bu gibi durumlarda ekstra kortikosteroid desteğine ihtiyaç duymaktadır; bu gibi hastaların potansiyel ciddi durumlarını bildiren bir uyarı kartını yanlarında taşımaları tavsiye edilmektedir. Sistemik kortikosteroidler yerine budesonide geçilmesi daha önce sistemik kortikosteroidler tarafından baskılanmış olan alerjik rinit veya egzema gibi alerjilerin ortaya çıkmasına yol açabilir; hastalarda letarji, kas veya eklem ağrısı ve bazen de mide bulantısı ve kusma görülebilir. Bu alerjiler lokal antihistaminikler veya kortikosteroidlerle uygun bir şekilde tedavi edilmelidirler.

İlave önlemler:

Oral kandidiyazisi önlemek için, hastaya her uygulamadan sonra ağzını su ile çalkalaması önerilmektedir. Böyle bir durum geliştiği takdirde, çoğu vakada enfeksiyon, budesonid tedavisi kesilmeksizin, topikal antifungal tedaviye yanıt verecektir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Disfoni oluşabilir; fakat bu durum geri dönüşlü olup, tedavinin kesilmesini ya da dozun azaltılmasını ve/veya sesin dinlendirilmesini takiben ortadan kalkar (Bkz. Bölüm 4.8).

TUDOR ve BEPTON kapsüller laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birarada kullanımın önerilmemesi ile sonuçlanan öngörülen etkileşimler:

Formoterol kullanımını etkileyen etkileşimler:

Beta-adrenerjik blokerler formoterolün etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden formoterol zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokerler (göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

Gözönünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

Formoterol kullanımını etkileyen etkileşimler:

Diğer beta2-agonistleri gibi formoterol 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 ilaçların ventriküler aritmi oluşturma riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer semptomimetik maddelerin birlikte verilmesi, formoterolün istenmeyen etkilerini güçlendirebilir. Atomoksetin formoterolden kaynaklanan taşikardiyi artırabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretikler ile birlikte tedavi beta2-agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artmaktadır.

Formoterol, beta-blokerlerin (beta1-selektif) bradikardik etkisini azaltabilir.

Antikolinergik ilaçlar formoterolün bronkodilatör etkisini artırabilir.

Budesonid kullanımını etkileyen etkileşimler:

Budesonidin ana metabolizma yolu sitokrom P450 (CYP) izoenzim 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla. CYP3A4 inhibitörleri olarak bilinen ilaçlar (örneğin; itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, amiodaron, klaritromisin) ile eş zamanlı uygulaması budesonid metabolizmasını inhibe ederek sistemik maruziyetini artırabilir. Eğer bu ürünler birlikte uygulanıyorsa, adrenal kortikal fonksiyon izlenmeli ve budesonidin dozu yanıtı göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Güçlü CYP3A4 indükleyicilerle (örn., rifampisin) eş zamanlı olarak kullanılması budesonidin metabolizmasını hızlandırabilir ve sistemik maruziyetini düşürebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona özgü 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 kadınlar için formoterol tedavisi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Eğer gebelik tespit edilirse, devam eden formoterol tedavisinin alternatif tedavilere karşı yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için budesonid tedavisi sırasında özel bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Formoterol ve budesonidin gebelik döneminde emniyeti henüz tespit edilmemiştir. Daha güvenli bir alternatif olduğu takdirde gebelik dönemi süresince kullanımından kaçınılmalıdır.

Gebelik sırasında glukokortikosteroid tedavisi kaçınılmazsa, oral glukokortikosteroidlerin yerine, düşük sistemik yan etkileri nedeniyle, inhale glukokortikosteroidler tercih edilmelidir.

Diğer beta2-adrenerjik uyarıcılar gibi formoterol de uterus düz kası üzerine gevşetici etkisi nedeniyle, doğum sürecini baskılayabilir.

Laktasyon dönemi

Formoterol emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. İn hale budesonid anne sütü içine salgılanır. Bebeklerde ulaşılan plazma konsantrasyonlarının, anne plazmasında bulunan konsantrasyonların yaklaşık 1/600'üne ulaşması beklenir (bkz. Bölüm 5. Farmakolojik özellikler). TUDOR-COMBI kullanan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Budesonidin insanlarda herhangi bir teratojenite ya da üreme toksisitesi gösterdiğine ilişkin bir kanıt yoktur (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi veya buna benzer yan etkiler gelişen hastalara, araç veya makine kullanmaktan kaçınmaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Formoterol

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. 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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, ürtiker, anjiyonötik ödem, kaşıntı, egzantem dahil).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, anksiyete, asabiyet, uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, tremor.

Yaygın olmayan: Baş dönmesi.

Çok seyrek: Tat alma duyusu bozuklukları.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar.

Yaygın olmayan: Taşikardi.

Çok seyrek: Periferik ödem.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Paradoksal bronkospazm dahil bronkospazm, boğaz irritasyonu, akut astım alevlenmesi.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji.

Budesonid

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır. 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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Ağız-yutakta kandida enfeksiyonu.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (dermatit, eritem), döküntü, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, anafilaktik reaksiyonlar.

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Adrenal supresyon, Cushing sendromu, hiperadrenokortisizm, hipokortisizm, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği.

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Depresyon, huzursuzluk.

Çok seyrek: Sinirlilik.

Göz hastalıkları

Seyrek: Katarakt, glokom.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük.

Seyrek: Paradoksal bronkospazm, disfoni, boğaz iritasyonu.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kemik mineral yoğunluğunda azalma.

İnhale kortikosteroidlerin, özellikle uzun süreli olarak yüksek dozlarda kullanıldığında sistemik etkileri ortaya çıkabilir. Bazı olası sistemik etkiler arasında adrenal supresyon, hiperkortisizm/ Cushing sendromu, çocuklarda ve ergenlik çağındakilerde gelişim gecikmesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yer almaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilen istenmeyen etkiler (Sıklıklar bilinmiyor)

Formoterol ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki pazarlama sonrası advers etkiler bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, güvenilir bir şekilde sıklığı belirlemek mümkün değildir; dolayısıyla bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipokalemi, hiperglisemi.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT uzaması, anjina pektoris, atriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan basıncında artış (hipertansiyon dahil).

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımlanması

Ağır astım atakları:

Formoterol ile uygulanan en az 4 haftalık plasebo-kontrollü klinik çalışmalar, formoterol alan hastalarda ağır astım ataklarının sıklığının (günde iki kez 10-12 mikrogram için %0.9, günde iki kez 24 mikrogram için %1.9) plasebo alanlardakine (%0.3) göre daha yüksek olduğunu düşündürmüştür (özellikle 5-12 yaş arasındaki hastalarda).

Astımlı adolesan ve yetişkin hastalardaki deneyimler:

ABD’de ruhsatlandırma için yapılan ve 12 yaş ve üstü toplam 1095 hastanın katıldığı 12 haftalık iki önemli kontrollü çalışmada, ağır astım ataklarının (astımın hastanın hastaneye yatırılmasını gerektiren akut kötüleşmesi) günde iki kez verilen formoterol 24 mikrogram uygulamasında (9/271, %3.3) günde iki kez verilen formoterol 12 mikrogram uygulamasına (1/275, %0.4), plaseboya (2/277, %0.7) ya da albuterole (2/272, %0.7) göre daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Bu gözlemi araştırmak amacıyla daha sonra yapılan ve 2085 hastanın katıldığı bir klinik çalışmada, yüksek ve düşük doz gruplarında astımla ilgili ciddi advers olaylar karşılaştırılmıştır. 16 hafta süren bu klinik çalışmada elde edilen sonuçlar, formoterol dozuyla açık bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmada, ağır astım ataklarının görüldüğü hastaların yüzde oranının formoterolde plaseboya göre biraz yüksek olduğu görülmüştür (üç çift-kör tedavi grubu için: formoterol 24 mikrogram günde iki kez (2/527, %0.4), formoterol 12 mikrogram günde iki kez (3/527, %0.6) ve plasebo (1/514, %0.2) ve açık-etiketli tedavi grubu için: formoterol 12 mikrogram günde iki keze ilave olarak ayrıca günde en fazla iki ek doz (1/517, %0.2).

5-12 yaş arasındaki astımlı çocuklardaki deneyimler:

Günde iki kez verilen formoterol 12 mikrogram dozun günde iki kez verilen formoterol 24 mikrogram doza ve plaseboya göre güvenliliği; günlük bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedaviye ihtiyaç duyan astım hastası 518 çocuğun (5-12 yaş arasındaki) katıldığı 52 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör büyük bir çalışmada araştırılmıştır. Günde iki kez formoterol 24 mikrogram (11/171, %6.4) ya da günde iki kez formoterol 12 mikrogram alan (8/171, %4.7)

çocuklarda görülen ağır astım ataklarının plasebo alan çocuklardakine (0/176, %0.0) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Tedavi önerileri için, Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, budesonid ile edinilmiş olan pazarlama sonrası deneyimden çıkarılmıştır. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gönüllülük bazında bildirilmiş olduğundan, bunların sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün olmamaktadır ve bu nedenle “bilinmiyor” olarak sınıflandırılmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kontakt dermatit (Tip IV [gecikmiş] aşırı duyarlılık reaksiyonu).

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, davranış değişiklikleri (ağırlıklı olarak çocuklarda).

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

Belirtiler:

Formoterolün 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.

Budesonidin akut toksisitesi düşük düzeydedir. Kısa bir süre içerisinde yüksek miktarlarda ilacın inhalasyonunu takiben oluşan en büyük zararlı etki hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) fonksiyonlarının baskılanmasıdır.

Tedavi:

Formoterol:

Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kardiyoselektif beta-blokerlerin kullanılması düşünülebilir, ancak bronkospazma neden olabileceğinden bu tedavi yalnızca doktor gözetimi altında ve dikkatle uygulanmalıdır.

Budesonid:

Özel acil durum önlemlerine gerek yoktur. Astımı kontrol etmek için önerilen dozda budesonid tedavisine devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Formoterol

Farmakoterapötik grup: Selektif beta2-adrenoreseptör agonisti
ATC Kodu: R03AC13

Formoterol, güçlü, seçici bir beta2-adrenerjik uyarıcıdır. Geri dönüşlü hava yolu tıkanmaları olan

hastalarda bronkodilatör bir etki gösterir. Etkisi çabuk (1-3 dakika içinde) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgindir. Terapötik dozlarda kardiyovasküler etkileri önemsizdir ve arasıra görülür.

Formoterol, pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden lökotrienlerin ve histaminin salıverilmesini inhibe eder. Hayvanlarda yapılan deneylerde; ödemin ve iltihap hücrelerinin toplanmasının inhibisyonu gibi bazı antiinflamatuvar özellikler gözlenmiştir.

Kobay trakeasındaki *in vitro* çalışmalar; rasemik formoterolün ve bunun (R,R)- ve (S,S)-enantiomerlerinin, ileri derecede selektif beta2-adrenoseptör agonistleri olduklarını göstermiştir. (R,R)-enantiomerden 800-1000 kat daha az potent olan (S,S)-enantiomeri, (R,R)-enantiomerin trakea düz kası üzerindeki aktivitesini etkilemez. Enantiomerlerden herhangi birinin rasemik karışıma tercih edilmesini gerektirecek herhangi bir farmakolojik neden yoktur.

İnsanda inhale edilen alerjenlerin, egzersizin, soğuk hava, histamin veya metakolinin neden olduğu bronkospazmı önlemede formoterolün etkili olduğu gösterilmiştir.

Budesonid

Farmakoterapötik grup: Glukokortikoidler
ATC Kodu: R03BA02

Budesonid, insanlarda belirgin topikal etki göstermekle birlikte önemli bir sistemik etkisi olmayan bir kortikosteroiddir. Diğer inhale glukokortikoidlerde olduğu gibi budesonid de farmakolojik etkilerini, hücre içi glukokortikoid reseptörleri ile etkileşerek gösterir. Birçok farklı sitokin, kemokin, enzim ve hücre adezyon molekülünün üretimi inhibe edilir. Kortikosteroid tedavisinden fayda gören hastalarda inhalasyon tozu olarak kullanıldığında, genellikle tedaviye başlandıktan sonra 10 gün içerisinde astımı kontrol altına alabilmektedir. Budesonid düzenli kullanıldığında astımlı akciğerlerdeki kronik enflamasyonu azaltmaktadır. Budesonid, ayrıca akciğer fonksiyonlarını artırmakta ve astım semptomlarının ve bronş aşırı cevaplılığının azalmasını sağlamakta, astım ataklarını önlemektedir.

Yapılan provokasyon çalışmalarında budesonid, antianafilaktik ve antiinflamatuvar etki göstermiş, hem erken hem de geç alerjik reaksiyonlarda bronşiyal obstrüksiyonu azaltmıştır. Budesonidin, duyarlı hastaların doğrudan ve dolaylı provokasyona verdikleri solunum yolu reaktivitesini de azalttığı gösterilmiştir. İnhalasyon yoluyla uygulanan budesonid tedavisi, egzersizle ortaya çıkan astımın önlenmesinde de etkili olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Formoterolün terapötik doz aralığı günde iki kez 12-24 mikrogramdır. Formoterolün plazma farmakokinetiği verileri sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve hastalarda terapötik dozların inhale edilmesi ile derlenmiştir. İdrarda saptanan ve sistemik maruziyetin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan değişime uğramamış formoterol düzeyleriyle, plazmadaki ilaç farmakokinetiği verileri arasında korelasyon vardır. İdrar ve plazma için hesaplanan eliminasyon yarı ömürleri birbirine yakındır.

Emilim – Formoterol:

Sağlıklı gönüllülerde formoterol fumaratın 120 mikrogramlık tek bir doz inhalasyonunu takiben, formoterol hızla plazmaya geçerek inhalasyonu izleyen 5 dakika içerisinde, maksimum konsantrasyon olan 266 pmol/l'ye ulaşmıştır. 12 hafta boyunca günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen hastalarda inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6

saat sonraki ortalama plazma formoterol konsantrasyonları; sırasıyla 11.5-25.7 ve 23.3-50.3 pmol/l arasında değişmiştir.

Formoterolün ve/veya (R,R) ve (S,S) enantiomerlerinin kümülatif üriner itrahını araştıran çalışmalar, dolaşımdaki formoterol miktarının inhale edilen doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (12- 96 mikrogram).

12 hafta süreyle günde 2 defa 12 mikrogram veya 24 mikrogram inhalasyonundan sonra idrarla atılan, değişikliğe uğramamış formoterol düzeyleri, astım hastalarında %63 ve %73 (ilk dozla son doz karşılaştırıldığında) arasında değişen oranlarda yükselmiştir. Bu veriler, tekrarlanan dozlarda kullanılan formoterolün plazmada sınırlı olarak biriktiği izlenimini vermektedir. Tekrarlayan dozlardan sonra enantiomerlerden birinin, diğerinden daha fazla biriktiğine tanık olunmamıştır.

İnhale edilen diğer ilaçlar için bildirildiği üzere inhaler aracılığıyla kullanılan formoterol dozunun çok büyük bölümü yutulmakta ve daha sonra gastrointestinal kanaldan emilmektedir. ³H ile işaretlenmiş 80 mikrogram formoterol fumaratın iki gönüllüye oral olarak verilmesinin ardından dozun en az %65'i emilmiştir.

Emilim – Budesonid:

Akciğerlere ulaşan budesonid miktarı hızlı bir şekilde ve tamamen emilmektedir. Uygulamadan hemen sonra plazmada en yüksek konsantrasyona ulaşılmaktadır. Orofarenkste kalan doz için gerekli düzeltme yapıldıktan sonra mutlak biyoyararlanım %73 oranındadır. Karaciğerdeki belirgin presistemik metabolizma nedeniyle inhale edilen bir dozun yutulan fraksiyonunun sadece % 10 ila 13'ü biyoyararlanıma sahiptir.

Dağılım – Formoterol:

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür. Bunun önemli bir kısmı (%34) insan serum albüminine bağlanır. Terapötik dozlar ile erişilen konsantrasyon aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Dağılım – Budesonid:

Budesonidin plazma proteinine bağlanması 1 ila 100 nmol'lük bir konsantrasyon aralığında %85-90'dır. Budesonid dokulara yaygın olarak dağılır, kararlı durumda budesonidin dağılım hacmi yaklaşık 183 ila 301 L'dir. Yapılan hayvan deneylerinde dalak ve lenf bezlerinde, timusta, adrenal kortekste, üreme organlarında ve bronşlarda yüksek konsantrasyonlar gözlenmiştir. Budesonid, farelerde plasenta bariyerini aşmaktadır. Budesonid, yaklaşık 0.46 süt-plazma konsantrasyon oranı ile anne sütüne geçer. Bebeğin maruz kalacağı tahmini günlük doz, günlük maternal dozun yaklaşık %0.3'üdür ve bebeklerde ortalama plazma konsantrasyonun, bebekte oral biyoyararlanımın tam olacağı varsayıldığında dahi, maternal plazmada gözlenen konsantrasyonların yaklaşık 1/600'ü olacağı tahmin edilmektedir.

Biyotransformasyon – Formoterol:

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjugasyonu ve ardından yine sülfat konjugasyonunun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollarıdır. Formoterolün glukuronidasyonunda (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunda (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzimin katalizör rolünü oynuyor olması; formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilac etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde

edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

Biyotransformasyon – Budesonid:

Budesonid akciğerlerde metabolize olmaz. Emilimini takiben budesonid karaciğerde yıkıma uğrar ve 6 beta-hidroksibudesonid ve 16 alfa-hidroksiprednizolon dahil olmak üzere bir dizi inaktif metabolit elde edilir.

Budesonidin ana metabolizma yolu CYP3A4 aracılığıyla ve budesonid metabolizması bu enzimin bilinen inhibitörleri ya da indükleyicileri tarafından etkilenebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon – Formoterol:

12 hafta boyunca günde 2 defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumaratla tedavi edilen astım hastalarında, verilen dozun yaklaşık %10'u değişikliğe uğramamış olarak idrarda saptanmıştır. İdrardaki, değişikliğe uğramamış formoterolün; 12-120 mikrogram arasında değişen tek dozların verildiği sağlıklı gönüllülerde ve tek ve tekrarlanan dozlar kullanan astım hastalarındaki %40'ının (R-R), %60'ının (S,S)-enantiomeri olduğu görülmüştür.

İlaç ve metabolitleri vücuttan tamamen atılırlar; bir oral dozun yaklaşık 2/3'si idrarla ve 1/3'i feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klerensi 150 ml/dakikadır.

Sağlıklı gönüllülerde 120 mikrogram tek doz formoterol fumarat inhalasyonundan sonra, idrarla atılma oranlarından hesaplanan, plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü, 10 saat; (R,R) ve (S,S)-enantiomerlerinde ise sırasıyla 13.9 ve 12.3 saat olarak ölçülmüştür.

Eliminasyon – Budesonid:

Radyoşaretli budesonid soluyan insan gönüllülerde (ölçülü doz inhaler ile) uygulanan dozun yaklaşık % 32'si idrarda geri kazanılır ve dozun % 15'i feçeste geri kazanılır. İnhalasyonu takiben budesonid idrarda tespit edilmezken, 16-alfa-hidroksiprednizolon tespit edilmiştir.

Budesonid intravenöz doz uygulamasını takiben yüksek plazma klerensi (84 l/s) gösterir. Budesonidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2.8 ila 5 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Formoterol ve budesonidin doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Formoterolün ve budesonidin karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Ancak, siroz hastalarındaki oral uygulamanın ardından budesonidin sistemik yararlanımının sağlıklı kontrollere göre 2.5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hafif karaciğer yetmezliğinin sistemik maruziyet üzerinde az etkisi olduğu bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliğinin, oral budesonidin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisinin olmasının beklenmediği bildirilmiş olmakla birlikte, budesonid metabolitleri idrar yoluyla atılmaktadır ve dolayısıyla, şiddetli böbrek yetmezliğinde metabolitlerin birikmesine bağlı olarak advers olayların görülmesindeki artmış risk olasılığı göz ardı edilememektedir.

Pediyatrik popülasyon:

5-12 yaş grubundaki astımlı çocuklara 12 hafta boyunca inhalasyon yoluyla günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat verilerek yapılan bir çalışmada; değişime uğramaksızın idrarla atılan formoterol miktarı, ilk dozdan sonrakine kıyasla %18 ile %84 arasında değişen oranda artmıştır. Çocuklardaki birikim, erişkin hastalardakinden fazla olmamış ve %63 ile %73 arasında değişen bir oranda artmıştır (bkz. Emilim). İncelenen çocuklarda verilen formoterol dozunun yaklaşık %6'sı, değişmemiş formoterol olarak idrarda bulunmuştur.

Budesonidin farmakokinetiği pediatrik popülasyonda çalışılmamıştır. Ancak, diğer inhale budesonid ürünlerine dair veriler, 3 yaşın üzerindeki çocuklarda beden ağırlığına normalize edilen klirensin, yetişkinlere kıyasla yaklaşık %50 daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Formoterolün ve budesonidin yaşlı hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Cinsiyet:

Formoterolün farmakokinetiği, hastaların kilosuna göre düzeltildikten sonra erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel anlamlılığa sahip bir fark göstermemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite:

Formoterol

DeneySEL bitiş noktaları geniş bir alanı kapsayan mutajenik etki testleri formoterol ile yapılmış; hiç bir *in vitro* veya *in vivo* testte genotoksik etki bulunmamıştır.

Budesonid

Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* mutajenisite testinde budesonidin mutajenik potansiyele sahip olmadığı gösterilmiştir.

Karsinojenisite:

Formoterol

Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki yıllık çalışmalarda, herhangi bir karsinojenik potansiyel görülmemiştir.

Çok yüksek dozlarla muamele edilmiş erkek farelerde selim adrenal subkapsüler hücre tümörleri görülme sıklığı hafifçe yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulgu, yüksek dozlarda dişi genital organındaki selim düz kas tümörlerinin ve her iki cinsiyette görülen karaciğer tümörlerinin görülme sıklığında artış şeklinde patolojik değişikliklerin olduğu ikinci bir fare çalışmasında görülmemiştir. Düz kas tümörleri, beta-agonistlerin sıçanlarda yüksek dozlarda bilinen bir etkisidir.

Çeşitli doz aralıklarında sıçanlarda yapılan iki çalışmada, mezovariyal leyomiyomlarda artış görülmüştür. Bu selim neoplazmalar sıçanların beta2-adrenerjik ilaçların yüksek dozları ile uzun süreli tedavisinde genellikle görülürler. Over kistleri ve selim granuloza/tekal hücreli tümörlerde de artış görülmüştür; beta-agonistlerin sıçanlarda overlere, çok muhtemelen kemiricilere has olan, etkileri olduğu bilinmektedir.

Daha yüksek dozların kullanıldığı birinci çalışmada bildirilen diğer birkaç tip tümör, kontrol grubundakilere benzer sıklıkta görülmüş ve daha düşük doz kullanılan çalışmalarda görülmemiştir.

Tümör sıklıklarının hiçbiri ikinci çalışmada kullanılan en düşük doz (insanlarda formoterolün tavsiye edilen maksimum dozundan beklenenden 10 kat daha yüksek sistemik düzeye yol açan bir doz) da istatistiksel olarak anlamlı bir dereceye yükselmemiştir.

Bu bulgulara ve mutajenik potansiyelinin olmamasına dayanarak, formoterolün terapötik dozlarda kullanımının karsinojenik bir riski olmadığı hükmüne varılmıştır.

Budesonid

Oral yolla uygulanan budesonidin, günde 25 mikrogram/kg/gün doz düzeylerinden itibaren erkek sıçanlarda karaciğer tümörleri insidansını arttırdığı gözlenmiştir. Bu etkiler ayrıca başka steroidleri (prednizolon ve triamsinolon asetonid) içeren bir takip çalışmasında da gözlenmiştir ve kortikosteroidlerin uygulaması ile ilişkili bir sınıf etkisi olduğu kabul edilmiştir.

Üreme toksisitesi:

Formoterol

Hayvan deneylerinde formoterolün herhangi bir teratojenik etkisi görülmemiştir. Oral verildikten sonra formoterol emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir.

Budesonid

İnhale budesonidin sıçan yavrularının beden ağırlığında düşüğe yol açtığı gösterilmiş ancak bildirilen herhangi bir teratojenik etki olmamıştır. Subkutan uygulanan budesonidin sıçan yavrularının yaşama yeteneği üzerindeki azaltıcı etkileri ve budesonidin sıçanlardaki anneye özgü toksisitesi, tavşanlardaki teratojenik potansiyeli ve büyüme geriliği üzerindeki etkileri ve fetal ölüm, glukokortikoidlerin hayvanlardaki bilinen teratojenik potansiyeli ile uyumludur. Budesonidin insanlarda herhangi bir teratojenite ya da üreme toksisitesi gösterdiğine ilişkin bir kanıt yoktur (Bkz. Bölüm 4.6). Sıçanlarda subkutan yolla uygulanan budesonidin fertilité üzerinde advers bir etkisi olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

TUDOR

Laktoz monohidrat

Şeffaf HPMC kapsül (No:3)

BEPTON

Laktoz monohidrat

Sarı kapak ve şeffaf gövdeden oluşan HPMC kapsül (No:3)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisindeki plastik seperatörde; Al/Al blisterlerde Tudor 12 mcg, inhalasyon için toz içeren 60 kapsül, PVDC/Al blisterlerde Bepton 200 mcg, inhalasyon için toz içeren 60 kapsül ve medikal inhalasyon cihazı 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

ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi,
No:14 34460 Sarıyer/İstanbul
Tel : 0 212 362 18 00
Faks : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2014/844

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ