

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBİPACK EASYHALER® 12mcg/200mcg inhalasyon tozu

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®

**Etkin madde:**

Formoterol fumarat dihidrat 12 mikrogram

**Yardımcı madde:**

Laktoz monohidrat 7.987 mg

BUDENOSİD EASYHALER®

**Etkin madde:**

Budesonid 200 mikrogram

**Yardımcı madde:**

Laktoz monohidrat 7.8 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Inhalasyon tozu.

Beyaz, sarımsı beyaz toz şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi**

**Astım:**

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

Yetişkinler:

### **FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®**

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

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

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

### **BUDENOSİD EASYHALER®**

Tek bir inhalasyon içindeki en düşük doz 200 mikrogramdır. Eğer 200 mikrogramdan düşük tek bir doz gerekliyse 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) inhalasyondur (günde 400-800 mikrograma eşdeğer).

Şiddetli astım atakları sırasında, hasta oral kortikosteroid tedavisinden budenosid inhalasyon tedavisine geçilirken 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. BUDENOSİD EASYHALER® 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):

### **FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®**

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhalasyon (12 mikrogram) kullanılması önerilir. Önerilen en yüksek doz günde 24 mikrogramdır. FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® sadece bir inhale kortikosteroide (örneğin, BUDENOSİD EASYHALER®) ilave olarak reçete edilmeli ve kullanılmalıdır.

### **BUDENOSİD EASYHALER®**

6 yaşın altındaki çocuklarda klinik deneyim olmadığından, BUDENOSİD EASYHALER® 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. BUDENOSİD EASYHALER® erişkinlerin denetimi altında kullanılmalıdır. Easyhale'ın kullanımı, çocuğun inhaleri doğru bir şekilde kullanabilmesine bağlıdır.

#### **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):**

#### **FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®**

Düzenli idame tedavisi için, günde iki defa 1 inhalasyon (12 mikrogram). Azami günlük doz 48 mikrogramdır.

#### **BUDENOSİD EASYHALER®**

Normal idame dozu günde iki defa 200-400 mikrogramdır (günde 400-800 mikrograma eşdeğer).

Gerekli olduğunda, hasta oral kortikosteroid tedavisinden BUDENOSİD EASYHALER® inhalasyon tedavisine geçilirken 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. BUDENOSİD EASYHALER® düzenli olarak her gün alınmalıdır. Doz, bireysel olarak tekrar ayarlanmalıdır. Hastanın bir inhalasyon cihazından diğerine geçirilmesi sırasında doz, kişiye göre tekrar ayarlanmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® ve BUDENOSİD EASYHALER® yalnızca easyhale cihazı ile tatbik edilmelidir ve sadece oral inhalasyon içindir.

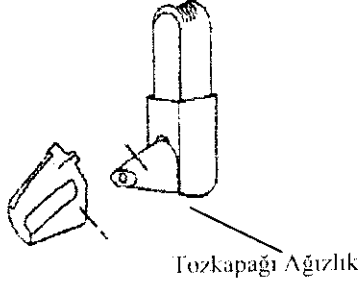
Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her BUDENOSİD EASYHALER® uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen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

İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli:

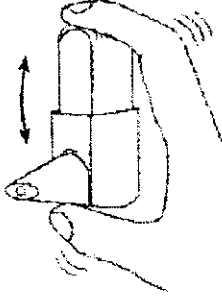
- kullanım talimatına uygun olarak Easyhale'ın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli;
- kapsüllerin sadece Easyhale aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulması konusunda hastayı uyarmalıdır.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur.

## Doğru kullanım talimatları



### Inhallerin ambalajdan çıkarılması

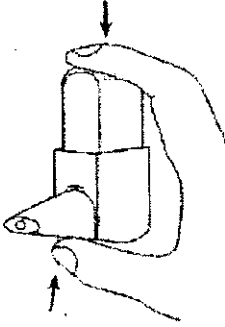


Easyhaler'den bir dozun kullanılması:

-Toz kapağını kaldırın.

-Aleti kuvvetli biçimde üç ila beş kez aşağı yukarı çalkalayın (Şekil 2). Bu işlemin amacı tozun gereken akışının sağlandığından ve doğru dozun verilmiş olduğundan emin olmaktır.

-Aleti aşağı yukarı çalkaladıktan sonra ve çalkalama sırasında aleti kapatmadığınızdan emin olun.



### **Tıklama:**


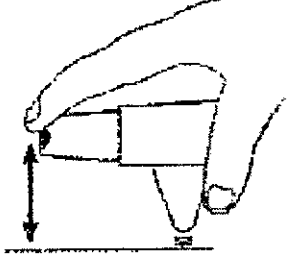
-Aleti işaret parmağınız ve baş parmağınız arasında kavrayarak dik konumda tutun

-Klik sesi duyuncaya kadar sıkıştırın, geriye doğru bir klik sesi daha çıkmasını bekleyin. Bu işlem tozu ağızlık içindeki inhalasyon kanalına serbestler.

○ Toz kapağının inhaler üzerinde bulunmadığından emin olun, çünkü bu takdirde, kapatma işlemi gerçekleşmeyecektir.

○ İlacı çekmeden hemen önce yalnızca bir kez tıkladığınızdan emin olun. Birden fazla tıkladığınız durumda "inhallerin kullanımıyla ilgili sorunlarınız var ise" başlıklı bölümü inceleyin.

○ Tıkladığınız ve ilacı soluduğunuz sırada inhalleri dik konumda tuttuğunuzdan emin olun.

	<p><b>Solunma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Normal soluk verin.</li> <li>-Ağızlığı ağızınıza, dişlerinizin arasına yerleştirin ve dudaklarınızı ağızlığın etrafında iyice kapatın.</li> <li>-Güçlü ve derin bir soluk alın</li> <li>-İnhaleleri ağızınızdan çıkarın.</li> <li>-Soluğunuzu en az 5 saniye tutun, ardından normal soluyun.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ağızlığın bütünüyle ağızınızın içinde olduğundan, dolayısıyla dozun dişlerinizin üzerine gitmediğinden emin olun.</li> <li>○ Dudaklarınızla ağızlığın etrafını iyice kapatmış olduğunuzdan emin olun.</li> <li>○ İnhalelerin içine soluk vermediğinizden emin olun. Çünkü bu durumda inhaleler tıkanabilir. İnhalelerin içine soluk verdiyseniz ne yapmanız gerektiği konusunda "inhalelerin kullanımıyla ilgili sorunlarınız var ise" başlıklı bölümü inceleyin.</li> </ul>
	<p><b><u>İnhalelerin kullanımıyla ilgili sorunlarınız var ise;</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Acele etmeyin. Normal soluklamak önemlidir. Bir aynanın karşısında birkaç kez deneme yapabilirsiniz.</li> <li>-Kazara tıkladıysanız ya da birden çok kez tıkladıysanız ya da inhalelerin içine soluk verdiyseniz, tozu boşaltmak için ağızlığı bir masanın üzerine ya da avucunuz içine hafifçe vurun. Bu doğru dozlamayı sağlar. Ardından işleme A, B ve C adımlarıyla yeniden başlayın.</li> </ul>

İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız.

Not: Easyhaler'ı temizlemek için **SU KULLANMAYINIZ.**

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her BUDENOSİD EASYHALER® uygulamasından sonra ağız su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına işaret eden veriler mevcut değildir. Oral budenosid 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 budenosid büyük oranda karaciğer metabolizmesi ile elimine edilmektedir. Dolayısıyla şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BUDENOSİD EASYHALER® kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Oral budenosid 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, FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımında doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:** FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®'in 5 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

6 yaşın altındaki çocuklarda klinik deneyim olmadığından, BUDENOSİD EASYHALER® bu yaş grubundaki hastalarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:** 65 yaş üzerindeki hastaların, genç erişkin hastalarda kullanılan farklı bir doza gereksinim duyduğuna işaret eden herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Formoterole, budenoside ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı biline aşırı duyarlılıkta,
- Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

**Formoterol; astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®'in etkin maddesi formoterol, uzun etkili beta2-adrenerjik agonistler sınıfına dahildir. Uzun etkili diğer bir beta2-agonist olan salmeterol ile yapılan bir çalışmada, salmeterol ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında astım nedeniyle ölüm oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla 13/13, 176 ve 3/13, 179). Astımla ilişkili ölüm oranının FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® ile artıp artmadığında 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 FUMARAT EASYHALER®, başka bir uzun etkili beta2-agonist ile birlikte kullanılmamalıdır.

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®, astımda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır. FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®, 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 hastalarının tedavi ederken, uzun etkili bir beta2 agonist (LABA) olan FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup>, 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 kortikosteroid (örneğin, BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup>) ilave olarak kullanılmalıdır.

Inhale 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). Inhale kortikosteroid ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediyatrik 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> reçete edildiğinde hastalar aldıkları antiinflamatuvar tedavinin yeterliliği açısından değerlendirilmelidirler. Hastalara, FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> almaya başladıktan sonra, belirtilerde düzelme olsa bile antiinflamatuvar tedaviye değişiklik yapmaksızın devam etmeleri öğütlenmelidir.

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> etkili en düşük dozda kullanılmalıdır.

#### Antiinflamatuvar tedavi:

Hastalara, inhale BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup> tedavisinin astımdaki profilaktik niteliği ve semptomları olmadığında bile düzenli olarak kullanmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Inhale 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> ile yapılan klinik çalışmalar, FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 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 imkan vermemektedir.

Semptomlar devam ettiği takdirde ya da semptomların kontrol edilebilmesi için gereken FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® 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 BUDENOSİD EASYHALER® dozunda artışa veya kısa süreli oral kortikosteroidlerle ve/veya eğer bir enfeksiyon varsa antibiyotikle ilave bir tedaviye gereksinim duyulabilir.

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

Astım atağı esnasında FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® 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 FUMARAT EASYHALER®, akut astım semptomlarının rahatlatılması için kullanılmamalıdır. 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 FUMARAT EASYHALER® 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 kardiyomyopati, 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 FUMARAT EASYHALER® dahil beta2 uyarıcıların hiperglisemik etkileri nedeniyle, diyabetik hastalarda FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® 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 FUMARAT EASYHALER® 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, COMBIPACK EASYHALER® 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:

BUDENOSİD EASYHALER® ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (örneğin; itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, 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.

#### Steroide 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 budenosid 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 BUDENOSİD EASYHALER® 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 budenoside 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 budenoside 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, BUDENOSİD EASYHALER® tedavisi kesilmeksizin, topikal antifungal tedaviye yanıt verecektir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® ve BUDENOSİD EASYHALER® laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz 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 FUMARAT EASYHALER® kullanımını etkileyen etkileşimler:

Beta-adrenerjik blokerler FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®'ın etkisini zayıflatabilirler veya antagonize edebilirler. Bu yüzden FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER®, zorunlu olmadıkça, beta-adrenerjik blokerler (göz damlaları dahil) ile birlikte verilmemelidir.

Gözönünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

##### FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® kullanımını etkileyen etkileşimler:

Diğer beta2-agonistleri gibi FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® 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 sempatomimetik maddelerin birlikte verilmesi, FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup>'in 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.

#### BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup> 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 uygulanırsa, 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:**

Özel popülasyonlara 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> tedavisi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Eğer gebelik tespit edilirse, devam eden FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> tedavisinin alternatif tedavilere karşı yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup> tedavisi sırasında özel bir öneri bulunmamaktadır.

## **Gebelik dönemi**

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® ve BUDENOSİD EASYHALER®'in 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 budenosid anne sütü içine salgılanır. Bebeklerde ulaşılan plazma konsantrasyonlarının, anne plazmasında bulunan konsantrasyonların yaklaşık 1/600'üne ulaşması beklenir (bkz. Bölüm 5. Farmakolojik özellikler). COMBİPACK EASYHALER® kullanan anneler emzirmemelidir.

## **Üreme yeteneği / Fertilité**

Budenosidin 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 FUMARAT EASYHALER®**

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  $< 1/1.000$ ); 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.

**BUDENOSİD EASYHALER\***

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  $< 1/1.000$ ); 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: Öksürtük.

Seyrek: Paradoksal bronkospazm, disfoni, boğaz irritasyonu.

**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 çıkarabilir. 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).

Yayınlanmış literatürde uzun süreli klinik çalışmalarda KOAH hastalarında budenosid formülasyonları ile şu istenmeyen etkiler bildirilmiştir: Deri morarmaları ve pnömoni.

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

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 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 pectoris, 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 (hipotansiyon dahil).

#### **Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımlanması**

Ağır astım atakları:

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> ile uygulanan en az 4 haftalık plasebo-kontrollü klinik çalışmalar, FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 24 mikrogram uygulamasında (9/271, %3.3) günde iki kez verilen FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> dozuyla açık bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmada, ağır astım ataklarının görüldüğü hastaların yüzde oranının FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> de plaseboya göre biraz yüksek olduğu görülmüştür ( çift-kör tedavi grubu için: FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 24 mikrogram günde iki kez (2/527, %0.4), FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 12 mikrogram günde iki kez (3/527, %0.6) ve plasebo (1/514, %0.2) ve açık-etiketli tedavi grubu için: FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 12 mikrogram dozun günde iki kez verilen FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 24 mikrogram (11/171, %6.4) ya da günde iki kez FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup> 12 mikrogram alan (8/171, %4.7) ocuklarda görülen ağır astım ataklarının plasebo alan çocuklardakine (0/176, %0.0) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Tedavi nerileri için, Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama şekli ve Bölüm 4.4 zel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup> 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 ocuklarda).

Yayınlanmış literatürde uzun süreli klinik çalışmalardaki KOAH hastalarında budenosid formülasyonları ile şu advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir: Deri morarmaları ve pnömoni.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### **Belirtiler:**

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup>'in aşırı dozuna bağlı olarak beta2-adrenerjik uyarıcıların tipik etkilerinin görülmesi beklenir: bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, sedasyon,

palpitasyonlar, taşikardi, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi, hipertansiyon.

BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup>'in 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 FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup>:**

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.

#### **BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup>:**

Özel acil durum önlemlerine gerek yoktur. Astımı kontrol etmek için önerilen dozda BUDENOSİD EASYHALER<sup>®</sup> 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-adrenoreseptör 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 FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup>'in etkili olduğu gösterilmiştir.



Easyhaler inhaler ile günde iki defa 12 mikrogram ve günde iki defa 24 mikrogram dozlarda inhale edilen formoterolün, stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda hızlı etki ile bronkodilatasyon sağladığı, etkisinin en az 12 saat sürdüğü ve "Saint George Solunum Yolları Anketi" sonucuna göre yaşam kalitesi açısından kişisel faydayı beraberinde getirdiği gösterilmiştir.

## **BUDENOSİD**

Farmakoterapötik Grup: Obstrüktif akciğer hastalıkları için diğer ilaçlar, inhalantlar;  
Glukokortikoidler.  
ATC Kodu: R03BA02

Budenosid, insanlarda belirgin topikal etki göstermekle birlikte önemli bir sistemik etkisi olmayan bir kortikosteoriddir. Diğer inhale glukokortikoidlerde olduğu gibi budenosid de farmakolojik etkilerini, hücre içi glukokortikoid resptörleri 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. Budenosid düzenli kullanıldığında astımlı akciğerlerdeki kronik enflamasyonu azaltmaktadır. Budenosid, ayrıca akciğer fonksiyonlarını artırmakta ve astım semptomlarının ve bronş aşırı cevaplılığının azalmasını sağlamakta, astım ataklarını önlemektedir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER<sup>®</sup>'in terapötik doz aralığı günde iki kez 12-24 mikrogramdır. Formoterolün plazma farmakokinetiği verileri sağlıklı gönüllülerde önerilen doz aralığından daha yüksek dozlar ve KOAH hastalarında 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 KOAH hastalarında 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), KOAH hastalarında %19 ve %38 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. <sup>3</sup>H 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 konjügasyonu ve ardından yine sülfat konjügasyonunun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yolarıdır. 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-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

### Biyotransformasyon – Budesonid:

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

Budenosidin ana metabolizma yolu CYP3A4 aracılığıyla ve budenosid 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 ve KOAH hastalarında, verilen dozun sırasıyla yaklaşık %10'u ve %7'si 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 budenosid soluyan insan gönüllülerde (ölçülü doz inhaler ile) uygulanan dozun yaklaşık %32'si idrarla geri kazanılır ve dozun %15'i feçeste geri kazanılır. İnhalasyonu takiben budenosid idrarda tespit edilmezken, 16-alfa-hidroksiprednizolon tespit edilmiştir.

Budenosid intravenöz doz uygulamasını takiben yüksek plazma klirensi (84 l/s) gösterir. Budenosidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2.8 ila 5 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Ancak, siroz hastalarındaki oral uygulamanın ardından budenosidin 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 budenosidin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisinin olmasının beklenmediği bildirilmiş olmakla birlikte, budenosid 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.

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

#### Geriyatrik popülasyon:

Formoterolün ve budenosidin 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; hiçbir in vitro veya in vivo testte genotoksik etki bulunmamıştır.

##### **Budenosid**

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

#### **Karsinogenisite:**

##### **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 dışı 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 tavşyeye edilen maksimum dozdan 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.

#### **Budenosid**

Oral yolla uygulanan budenosidin, 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.

##### **Budenosid**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### **FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER\***

Laktoz monohidrat

#### **BUDENOSİD EASYHALER\***

Laktoz monohidrat

## 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

## 6.3 Raf ömrü

24 ay.

Açtıktan 4 ay sonra EASYHALER®'i yenisiyle değiştirin. Anımsamanıza kolaylık olması açısından açtığınız tarihi not edin.

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Laminat torba içinde saklandığında, hiçbir özel saklama koşulu söz konusu değildir.

Laminat torbanın açılmasından sonra EASYHALER®'i 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İnhaler cihazı farklı cins plastikten yapılmış yedi kısımdan ve çelik bir yaydan oluşmaktadır.

Bir adet FORMOTEROL FUMARAT EASYHALER® ve bir adet BUDENOSİD EASYHALER® içermektedir.

## 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

ABDİ İBRAHİM İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi  
Eski Büyükdere Cad. No.4 34467 Maslak / Sarıyer / İSTANBUL  
Tel: (0212) 366 8400  
Fax: (0212) 286 1037

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

128/23

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 23.06.2009  
Ruhsat Yenileme Tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-