

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOSTER–COMBİ 12 mcg/200 mcg İnhalasyon İçin Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

FORALES 12 mikrogram inhale kapsül

Etkin madde:

Formoterol fumarat dihidrat 12,536 mcg
(12 mcg Formoterol fumarat'a eşdeğer)

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 24,987464 mg

BUDOLER 200 mcg inhalasyon için kapsül

Etkin madde:

Budesonid 200 mcg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 19,8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsülde inhalasyon tozu

FORALES

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf kapsüller.

BUDOLER

Beyaz veya beyazımsı toz içeren 3 no'lu açık pembe renkli kapak ve şeffaf gövdeli kapsüller.

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:

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

Yetişkinler:

FORALES

FORALES 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 inhaler kapsül (12 mikrogram formoterole eşdeğer) kullanılması önerilir. Önerilen en yüksek idame dozu günde 48 mikrogramdır. Daha ciddi vakalarda günde 2 kez 2 inhaler kapsül verilir.

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.

BUDOLER

Tek bir kapsül 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) 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. BUDOLER 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):**FORALES**

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

BUDOLER

6 yaşın altındaki çocuklarda klinik deneyim olmadığından, budesonid 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. BUDOLER erişkinlerin denetimi altında kullanılmalıdır. Medikal cihazın kullanımı, çocuğun inhaleri doğru bir şekilde kullanabilmesine bağlıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):**Yetişkinler:****FORALES**

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

BUDOLER

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

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

Uygulama şekli:

FORALES ve BUDOLER kapsüller yalnızca medikal cihaz ile tatbik edilmelidir ve sadece oral inhalasyon içindir.



Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her BUDOLER 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:

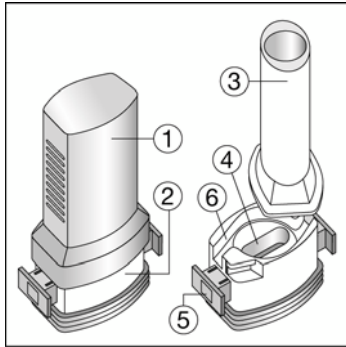
- kullanım talimatına uygun olarak medikal cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli;
- kapsüllerin sadece medikal cihaz aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur.

Hastaların jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir. Hastaya jelatinin zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir. Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma olasılığı asgari düzeye indirilebilir. Kapsül yenilebilir jelatinden yapılmış olduğundan sindirilmesi zararlı değildir.

Kapsüller blister ambalajından kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.

Medikal cihaz aşağıdaki bölümlerden oluşmaktadır:



1. Ağızlığı koruyan bir kapak.

2. İlacın kapsülden düzgün olarak salınmasını sağlayan bir taban.

Taban kısmı aşağıdaki kısımlardan oluşur:

3. Ağızlık.

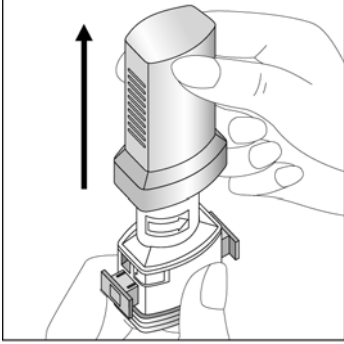
4. Kapsül bölmesi.

5. Kapsül bölmesinin iki yanında, basıldığında çıkan iğneler aracılığıyla kapsülleri delmeye yarayan düğmeler ("kulakçıkları").

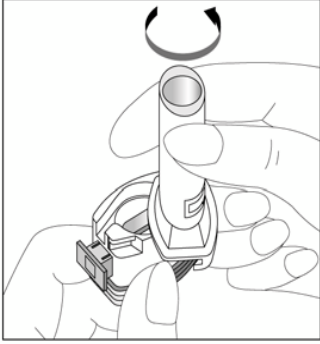
6. Hava geçiş kanalı.



Doğru kullanım talimatları

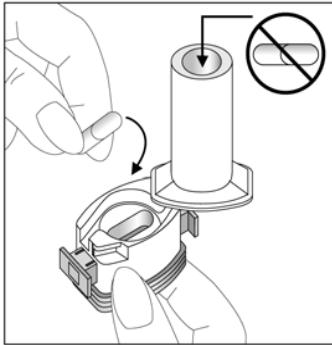


1. Kapağı çekip çıkarınız.



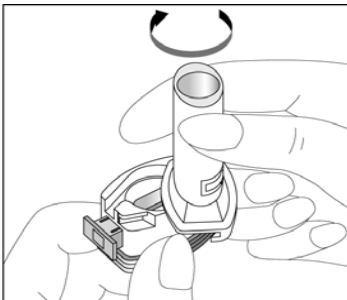
2. Kapsül bölmesini açınız.

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



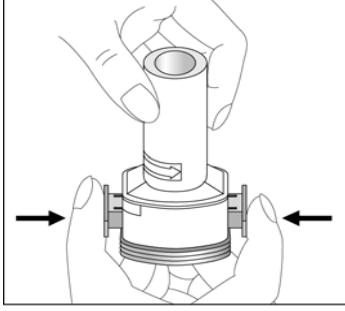
3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir.

ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz!



4. Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar geri çevirerek kapalı duruma getiriniz.

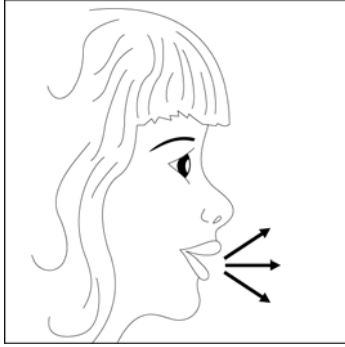




5. Tozu kapsülden serbestlemek için:

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

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



6. Nefesinizi olabildiğince dışarıya veriniz.

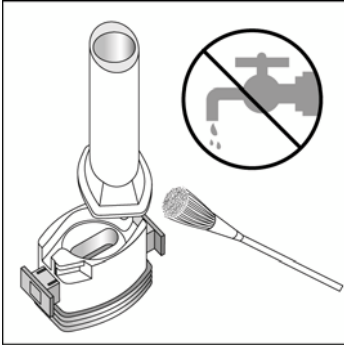


7. İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için:

- Ağızlığı ağzınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye eğiniz.
- Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız.
- Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız.

Not: Kapsülün, kapsül bölmesinin üzerindeki alanda dönmeye bağlı olarak bir vızıldama sesi duymalısınız. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Daha sonra 7. Basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar tekrar **BASMAYINIZ**.



	8. Cihazın içerisinde nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağzınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6–8. basamakları tekrarlayınız.
	9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (bkz. basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız. Doktorunuzun önerisi doğrultusunda aynı işlemleri diğer kapsül için de tekrarlayınız.
	10. İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız. Not: Medikal cihazı temizlemek için SU KULLANMAYINIZ. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her BUDOLER 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 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 BUDOLER 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, FORALES'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda



kullanımında doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

FORALES'in 6 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

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

Geriatrik popülasyon: 65 yaş üzerindeki hastaların, genç erişkin hastalarda kullanılan 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,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi sonlandırılacağı zaman, dozun azaltılarak bırakılması ve aniden kesilmemesi önerilir. Hastalar tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da FENOSTER–COMBİ önerilen en yüksek dozu aşıldığında tıbbi yardım alınmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Hızlı etki eden bronkodilatörlerin kullanımının artması, altta yatan hastalığın kötüleştiğini gösterir ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Astım ve KOAH'ın ani ve giderek kötüleşmesi, hayatı tehdit eden bir durumdur ve hasta acil olarak medikal değerlendirmeden geçirilmelidir. Bu durumda kortikosteroid tedavisinin artırılma ihtiyacı, örneğin oral yoldan bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi, göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalara kurtarıcı inhaler ilaçlarını her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, asemptomatik olsa bile FENOSTER–COMBİ idame dozunu doktorun önerdiği şekilde hergün kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Tedavi kesileceği zaman dozun giderek azaltılması önerilmektedir. Tedavi, birden kesilmemelidir. Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FENOSTER–COMBİ dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastaların düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

FENOSTER–COMBİ tedavisine alevlenme sırasında veya eğer astımda belirgin kötüleşme yada akut olarak kötüleşen astım var ise başlanmamalıdır.

FENOSTER–COMBİ ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler



görülebilmektedir. Hastalardan FENOSTER–COMBİ ile tedaviye devam etmeleri, fakat FENOSTER–COMBİ başlandıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamazsa veya kötüleşirse tıbbi destek almaları istenmelidir.

Bronkodilatör öncesinde FEV1 değeri öngörülen normale göre $>50\%$ olan ve bir bronkodilatör sonrasında FEV1 değeri öngörülen normale göre $<70\%$ olan KOAH'lı hastalarda FENOSTER–COMBİ ile ilgili klinik çalışma verisi yoktur (Bkz. Bölüm 5.1).

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermede ani bir artış ile birlikte paradoksikal bronkospazm görülebilir. Eğer hasta paradoksikal bronkospazm geçirirse, derhal FENOSTER–COMBİ ile tedavi kesilmeli, tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksikal bronkospazm hızlı-etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Kemik yoğunluğu üzerine potansiyel etkiler, özellikle uzun süre yüksek dozda kortikosteroid kullanan ve birlikte osteoporoz risk faktörleri taşıyan hastalarda göz önünde tutulmalıdır.

İnhalasyon yoluyla kullanılan budesonid ile yapılan uzun süreli çalışmalar, çocuklarda günlük ortalama 400 mikrogram (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mikrogram (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

FENOSTER–COMBİ daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğin belirtileri varsa, böyle hastalar FENOSTER–COMBİ tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroid tedavisinden inhalasyon tedavisine geçen hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Oral steroid tedavisi kesildikten sonra iyileşme uzun sürebilir, bu nedenle inhalasyon yoluyla alınan budesonid tedavisine transfer edilen oral steroide bağımlı hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Bu gibi durumlarda HPA axis fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler ile uzun süreli, özellikle önerilenden daha yüksek

dozlarla tedavi, klinik açıdan önemli adrenal baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlar gibi stres durumlarında veya elektif operasyon uygulanan dönemlerde ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut adrenal kriz sırasında görülebilecek belirti ve işaretler kısmen belirsiz olabilir, ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç seviyesinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemi kapsayabilir.

İnhale budesonid ve destek olarak kullanılan sistemik steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.

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

Hastalara, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltması için idame dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir.

FENOSTER-COMBİ ile itrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 (örneğin; ketokonazol, nelfinavir, amiodaron, klaritromisin) inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır.

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

QTc-aralığı uzamış hastalarda FENOSTER-COMBİ kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Formoterol QTc-aralığının uzamasına neden olabilir.

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

Yüksek dozda β 2-agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. β 2-agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkiyi artıran diğer ilaçlarla birlikte kullanılması, β 2-agonistlerin olası hipokalemik etkisini artırabilir. Hipokalemi yan etki olasılığının arttığı; değişken sıklıkta hızlı etkili bronkodilatatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astım, hipoksi nedeniyle hipokalemi riskinin artabileceği akut ağır astım ve bu riskin artabileceği diğer durumlarda özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Bu tür



durumlarda serum potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Bütün β 2-agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyleri daha sık izlenmelidir.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu görülebilir. Hasta, bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlarla karşılaşrsa, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra rapor edilen katarakt, glokom gibi olası hastalıkların veya merkezi seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir görülen hastalıkların değerlendirilmesi için bir göz doktoruna sevk edilmeleri düşünülmelidir.

Budesonid, formoterol veya içerisindeki diğer madde olan laktoza (düşük miktarlarda süt proteinleri içerir) karşı alerjiniz (aşırı duyarlılığınız) varsa kullanmayınız.

Pediyatrik popülasyonlar

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak görüntülenmesi önerilir. Eğer büyümede yavaşlama olursa, mümkün ise inhale kortikosteroid dozunu etkili astım kontrolünü devam ettiren en düşük doza düşürmek amacıyla tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastaya pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına görünmesi önerilebilir.

Uzun vadeli çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, inhale budesonid ile tedavi edilen çocuk ve adolesanların çoğunun sonuçta erişkin hedef boylarına ulaştıklarını düşündürmektedir.

Bununla birlikte başlangıçta küçük ancak geçici bir azalma olabilir.

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhalasyon preparatlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılıkları için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdır.

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

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



- FENOSTER–COMBİ astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.
- Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.
- İn hale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.
- Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

CYP P4503A4 ile metabolize olan maddeler (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir)) budesonidin plazma düzeylerini artırabileceklerinden bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda inhibitör ile budesonidin kullanımı arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER–COMBİ idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

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

Farmakodinamik etkileşimler:

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



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

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, β 2-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

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

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer β -adrenerjik ilaçlarla veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronşları genişleten etki görülebilir.

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

Budesonidin ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

- FENOSTER–COMBİ bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.



Gebelik dönemi

FENOSTER–COMBİ gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir

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

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

Formoterolün hamile kadınlarda kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, çok yüksek sistemik dozların kullanıldığı üreme çalışmalarında formoterol advers etkilere neden olmuştur (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

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

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

Laktasyon dönemi

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak tedavi dozlarında kullanıldığında bebeğe zararlı etkisi olması beklenmez. Formoterolün insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Sıçanlarda, az miktarda formoterolün anne sütüne geçtiği belirlenmiştir. FENOSTER–COMBİ emziren annelere, ancak anneye sağlanan faydanın, çocukta görülebilecek riskten daha fazla olması halinde verilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda, formoterol ile yapılan üreme çalışmalarında, sistemik yararlanımın yüksek olduğu erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve sistemik yararlanımın klinikteki kullanımdan önemli ölçüde yüksek olduğu durumlarda, implantasyon kayıpları ile birlikte postnatal yaşam



süresinde ve doğum kilosunda azalma gözlenmiştir. Ancak bu hayvan deneylerinin sonuçları insanlar için geçerli değildir (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

FORALES

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları en sık reaksiyon ilk sırada yer alacak şekilde sıklığa göre sıralanır. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisinde aşağıdaki dönüşüm (CIOMS III) temel alınır: 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	Orofarinksde Candida enfeksiyonları, pnömoni (KOAHLı hastalarda)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anafilaktik
Endokrin hastalıkları	Çok seyrek	Cushing's sendromu, Sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri örn. adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalemi,
	Çok seyrek	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Ajitasyon, psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete
	Çok seyrek	Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda)
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, tremor
	Yaygın olmayan	Sersemlik
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Katarakt ve glokom
	Yaygın olmayan	Bulanık görme



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

Orofarinkteki Candida enfeksiyonu ilaç birikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalara her idame dozundan sonra ağızlarının su ile çalkalanmasının önerilmesi, riski en aza indirir. Orofarinkteki Candida enfeksiyonu genelde inhale kortikosteroid tedavisini kesmeye gerek kalmadan topikal antifungal tedaviye cevap verir. Eğer orofarinkte pamukçuk oluşursa da, hastalar gerekli inhalasyonlardan sonra da ağızlarını su ile çalkalamalıdır. Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi çok nadiren paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu durum 10.000’de 1 kişiden azını etkilemekte, doz uygulamasının ardından hırıltı ve nefes darlığında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. FENOSTER COMBİ derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bir alternatif tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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



B2-agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

Pediyatrik popülasyonlar

Uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisi gören çocukların boylarının düzenli olarak görüntülenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri 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:

Formoterol'ün 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.

Budesonid'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:

FORALES:

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.

BUDOLER:

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



5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: R03AK07

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 ara sıra 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 beta-2-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.

Medikal cihaz 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.

Budesonid

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 başladıktan 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.



5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

FORALES'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. 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 lt'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 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:

Radyoişaretli 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 klirensi (84 lt/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.

Geriatrik 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 güvenlik 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 dış 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 beta-2-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. Formoterol,



cinsel açıdan olgun erkek ve dişi sıçanlarda fertilite ve genel üreme performansı üzerindeki etkileri açısından değerlendirilmiştir. Sıçanlara oral yoldan 60 mg/kg/gün'e kadar uygulanan dozlarda fertilite bozulması veya erken embriyonik gelişim üzerinde etki gözlenmemiştir (insanlarda mg/m² bazında maksimum önerilen günlük inhalasyon tozu dozunun yaklaşık 12.000 katı) Oral uygulamayı takiben, formoterol emziren sıçanların sütüne geçmiştir.

Budesonid

İnhale budesonidin sıçan yavrularının beden ağırlığında düşüşe 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 fertilite üzerinde advers bir etkisi olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

FORALES

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kapsül içeriği

Hipromelloz (E464)

BUDOLER

Mikronize laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Semi-mikronize laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kapsül içeriği

Kırmızı demir oksit (E172ii)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.



6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu-PVC blisterde 60 adet FORALES 12 mcg inhaler kapsül, PVC/PVDC/Alu blisterde 60 adet BUDOLER 200 mcg inhalasyon için kapsül ve 1 medikal cihaz.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/225

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.04.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

