

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYMBİCORT TURBUHALER 160/4.5 mcg/ doz inhalasyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz):

Budesonid.....160 mikrogram/inhalasyon

Formoterol fumarat dihidrat.....4,5 mikrogram/inhalasyon

içerir.

Hastaya ulaşan 160 mikrogram budesonid, 200 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 4.5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 6 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir).....730 mikrogram/hastaya ulaşan doz
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon için toz.

Beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astım:

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

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH):

Formoterol, budesonid ile birlikte düzenli kullanıldığında orta ve ağır KOAH olgularında, semptomları ve atak sıklığını azaltmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım

SYMBİCORT'un içindeki maddelerin dozu her hasta için farklıdır ve hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir. Bu durum, sadece tedaviye kombinasyon ile başlandığında değil, idame doz ayarlanırken de gözönünde tutulmalıdır. Hasta, kombinasyon preparatının içindeki dozların dışında bir doz kombinasyonuna gereksinim duyarsa uygun dozda β_2 -agonist ve kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar verilmelidir.

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

SYMBİCORT için iki tedavi yaklaşımı söz konusudur:

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

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

A. SYMBİCORT idame tedavisi

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

Önerilen dozlar:

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

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

Genel uygulamada günde iki kez kullanım ile semptomlar kontrol altına alındığında, semptomların kontrolünün sürdürülebilmesi için hekim tarafından hastanın inhale kortikosteroidle kombine uzun etkili bronkodilatöre ihtiyacı olduğu düşünülüyor ise, doz titre edilerek ulaşılan etkili en düşük doz, günde tek doz SYMBİCORT olarak kullanılabilir.

Ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör kullanımının artması, altta yatan bir kötüleşme olduğunu göstermektedir ve astım tedavisinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Çocuklar (6 yaş ve üzeri): 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük doz mevcuttur (80 mikrogram/4.5 mikrogram/inhalasyon).

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

B. SYMBİCORT idame ve semptom giderici tedavi

SYMBİCORT düzenli idame tedavi olarak ve ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır. Hastalara, kurtarıcı olarak SYMBİCORT'u her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

SYMBİCORT'un idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı özellikle aşağıdaki durumlarda dikkate alınmalıdır:

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

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

Önerilen dozlar:

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

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

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

KOAH

Önerilen dozlar:

Yetişkinler: Günde iki kez 2 inhalasyon uygulanır.

Uygulama şekli: *TURBUHALER'in doğru kullanımı için tedbirler:*

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

Not: Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan Hasta kullanım talimatında TURBUHALER'in kullanımı ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.
- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, TURBUHALER'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.
- Hasta, inhalatör ağzında iken asla nefes vermemelidir.
- Kullanımdan sonra TURBUHALER'in kapağı kapatılmalıdır.
- Hasta, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltmak için her idame dozdan sonra ağızını suyla çalkalamalıdır. Ağızda ve boğazda pamukçuk oluşursa ihtiyaç duyulan her inhalasyondan sonra hasta ağızını su ile çalkalamalıdır.

Bir dozdaki ilaç miktarı çok az olduğundan hasta inhalasyondan sonra ağızında herhangi bir tat hissetmeyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklar için SYMBİCORT'un idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye (düşük miktarlarda süt proteinleri içeren laktoz) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi sonlandırılacağı zaman, dozun azaltılarak bırakılması ve aniden kesilmemesi önerilir.

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

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

Hastalar, aseptomatik olsa bile SYMBİCORT'un idame dozunu doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir. SYMBİCORT'un profilaktik kullanımı, örn. egzersiz öncesi, çalışılmadı. SYMBİCORT'un rahatlatıcı inhalasyonları, astım semptomlarına yanıt olarak alınmalıdır, ancak düzenli profilaktik kullanıma yönelik değildir, örn. egzersizden önce. Böyle bir kullanım için, ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör düşünülmelidir.

Tedavi kesileceği zaman dozun giderek azaltılması önerilmektedir. Tedavi, birden kesilmemelidir. Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, SYMBİCORT dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. SYMBİCORT'un etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

SYMBİCORT ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan SYMBİCORT ile tedaviye devam etmesi, fakat SYMBİCORT'a başladıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamazsa veya kötüleşirse tıbbi destek alması istenmelidir.

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

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermekte ani bir artış ile birlikte paradoksal bronkospazm görülebilir. Bu durumda SYMBİCORT ile tedavi kesilmelidir; tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksal bronkospazm hızlı-etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve hızla tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Kemik yoğunluğu üzerine potansiyel etkiler, özellikle uzun süre yüksek dozda kortikosteroid kullanan ve birlikte osteoporoz risk faktörleri taşıyan hastalarda göz önünde tutulmalıdır. İnhalasyon yoluyla kullanılan budesonid ile yapılan uzun süreli çalışmalar çocuklarda günlük ortalama 400 mcg (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mcg (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. SYMBİCORT'un daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğinin belirtileri varsa, böyle hastalar SYMBİCORT tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroid tedavisinden inhalasyon tedavisine geçen hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Geçmişte acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüş olan ya da uzun süre yüksek dozda inhalasyon yoluyla steroid kullanmış hastalar da risk altında olabilir. 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 hipoglisemiyi kapsayabilir.

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

Oral tedaviden SYMBİCORT'a 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 artırılması gerekebilir.

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

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

SYMBİCORT, tirotoksikoz, feokromasitoma, diabetes mellitus, tedavi edilmemiş hipokalemi, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, idiopatik 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 SYMBİCORT TURBUHALER 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 bronkodilatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astım, hipoksi nedeniyle hipokalemi riskinin artabileceği akut ağır astım ve bu riskin artabileceği diğer durumlarda özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Bu tür durumlarda serum potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Bütün 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 karşılaşırsa, 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.

SYMBİCORT TURBUHALER laktoz içerir (<1 mg/inhalasyon). Bu miktar laktoza duyarlılığı olanlarda normal koşullarda problem yaratmaz. Yardımcı madde laktoz, alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilecek, düşük miktarlarda süt proteinleri içerir.

Pediyatrik Popülasyonlar

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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, SYMBİCORT 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

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

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

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, β₂-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 genişletici etki görülebilir.

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

Hipokalemi beta₂-agonisti tedavisinden kaynaklanabilir ve etkisi ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretiklerle eşzamanlı tedavi nedeniyle güçlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Budesonid ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyonlar

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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.

- SYMBİCORT (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.
- SYMBİCORT'un bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

SYMBİCORT'un 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

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

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

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

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

Hayvan çalışmalarında, glukokortikoidlerin doğumdan önce aşırı miktarda alınmasının intrauterin gelişimde 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. SYMBİCORT, emziren annelere, ancak anneye sağlanan faydanın, çocukta görülebilecek riskten daha fazla olması halinde verilebilir.

Üreme Yeteneği / Fertilité

Budesonidin fertilité üzerindeki potansiyel etkisi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda bir miktar azalmış fertilité (üreme yeteneği) göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SYMBİCORT'un araç ve makine kullanmaya herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

SYMBİCORT, hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden bu maddelerin herbirine ait, aynı tipte ve aynı sıklıkta advers etkiler görülebilir. Bu iki maddenin birlikte kullanılmasına bağlı olarak advers etkilerde bir artış gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler; β_2 -agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpitasyon gibi yan etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar.

Budesonid ya da formoterole bağlı aşağıdaki yan etkiler organ sınıfı ve sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklık tanımlaması: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Orofarinksde Candida enfeksiyonları, pnömoni (KOAH'lı hastalarda)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	Çok seyrek	Cushing's sendromu, Sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri örn. adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğuunda azalma,
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalemi
	Çok seyrek	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Ajitasyon, psikomotor hiperaktivite, anksiyete, uyku bozuklukları
	Çok seyrek	Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda)
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, tremor
	Yaygın olmayan	Sersemlik
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Bulanık görme

	Çok seyrek	Katarakt ve glokom
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyonlar
	Yaygın olmayan	Taşikardi
	Seyrek	Kardiyak aritmiler örn. atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller
	Çok seyrek	Angina pectoris. QTc aralığının uzaması.
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek	Kan basıncında değişkenlik
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Boğazda hafif bir 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 tedavileriyle 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. SYMBICORT 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.

β_2 -agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

Pediyatrik popülasyonlar

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi 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 bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Formoterolün doz aşımı durumunda tremor, baş ağrısı ve palpasyon gibi β_2 -agonistlere bağlı tipik etkiler görülebilir. İzole vakalarda bildirilen belirtiler; taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi, QTc-aralığında uzama, aritmi, bulantı ve kusmadır. Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanabilir. Akut bronşiyal obstrüksiyonu olan hastaya 3 saat içinde verilen 90 mikrogramlık bir doz güvenilirlik konusunda sorun yaratmamıştır.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıkları için kullanılan ilaçlar: Adrenerjikler, İnhalanlar

ATC kodu: R03AK07

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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

Budesonid

Budesonid inhale edildiğinde, solunum yollarında doza bağımlı antienflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İn hale edilen budesonid, sistemik kortikosteroidlere göre daha az

cididi advers etkilere sahiptir. Glukokortikosteroidlerin bu antienflamatuvar etkisinden sorumlu olan esas mekanizma bilinmemektedir.

Formoterol

Formoterol, geri dönüşlü solunum yolu tıkanıklığı olan hastalarda inhale edildiğinde, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan, selektif bir β_2 -adrenerjik uyarıcıdır. Bronş genişletici etkisi doza bağımlı olarak 1-3 dakika içinde hızla başlar ve tek bir dozdan sonra etkisi en az 12 saat sürer.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Astım

SYMBİCORT'un idame tedavisinde klinik etkililik

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. İki ayrı 12 haftalık çalışmada, SYMBİCORT'un akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün serbest kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidten fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir β_2 -agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 265 çocuk SYMBİCORT PEDİATRİK TURBUHALER'in idame dozu ile (80/4.5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde iki kez, 2 inhalasyon) ve gerekli hallerde kısa etkili bir β_2 -agonist ile tedavi edilmişlerdir. Akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonid TURBUHALERin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

SYMBİCORT'un idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkililik

Altı veya on iki ay süren 5 adet çift-kör etkililik ve güvenlilik çalışmasında (4447 hasta SYMBİCORT idame ve semptom giderici tedavi için rastgele seçilmiştir.) toplam 12076 astım hastası yer almıştır. İn hale glukokortikosteroidlerin kullanılmasına rağmen çalışmalara alınan hastaların semptomatik olması gerekmiştir.

Beş adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, SYMBİCORT idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde SYMBİCORT idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda SYMBİCORT ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735), benzer idame dozda SYMBİCORT ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 1) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735' de akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü ve semptom giderici tedavi kullanımı tüm tedavi gruplarında benzerdir. Çalışma 734' de, her iki tedavi ile karşılaştırıldığında, semptomlar ve semptom giderici tedavi azaltılmış, akciğer fonksiyonu düzelmiştir. 5 çalışmanın kombine analizinde, SYMBİCORT idame ve semptom giderici tedavi uygulanan hastalara, tedavi günlerinin % 57'sinde herhangi bir

semptom giderici tedavi uygulanmamıştır. Tolerans gelişimine dair herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Tablo 1 Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler

Çalışma no. Süre	Tedavi grupları	N	Ciddi alevlenmeler ^a	
			Vakalar	Vakalar/hastane
Çalışma 735 6 ay	SYMBİCORT 160/4.5 mcg bd+ ihtiyaç halinde	1103	125	0.23 ^b
	SYMBİCORT 320/9 mcg bd+ 0.4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde)	1099	173	0.32
	Salmeterol/flutikazon 2x25/125 mcg bd + 0.4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde)	1119	208	0.38
Çalışma 734 12 ay	SYMBİCORT 160/4.5 mcg bd+ ihtiyaç halinde	1107	194	0.19 ^b
	SYMBİCORT 160/4.5 mcg bd+ formoterol 4.5 mcg (ihtiyaç halinde)	1137	296	0.29
	SYMBİCORT 160/4.5 mcg bd+ terbutalin 0.4 mg (ihtiyaç halinde)	1138	337	0.37

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

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

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

Akut astım semptomlarından ötürü medikal dikkat gerektiren hastalar ile yapılan diğer iki çalışmada SYMBİCORT, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterola benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

KOAH

Orta şiddetli ağır şiddetli KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, SYMBİCORT TURBUHALER'in, akciğer fonksiyonu ve alevlenme sıklığı (uygulanan oral steroid ve/veya antibiyotik kürü ve/veya hospitalizasyon sayısı ile belirlenir) üzerine

etkisi değerlendirilmiştir. Her iki çalışma için dahil edilme kriteri, bronkodilatör öncesinde FEV₁ değerinin öngörülen normale göre <%50 olması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılım sırasında medyan bronkodilatör sonrası FEV₁ değeri, öngörülen normalin %42'si olmuştur.

Bir yıldaki ortalama alevlenme sayısında (yukarıda belirtildiği gibi), formoterol ile tek başına tedavi ya da plaseboya göre SYMBİCORT ile belirgin bir azalma sağlanmıştır (ortalama sıklık SYMBİCORT grubunda 1.4, plasebo/formoterol grubunda 1.8-1.9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı SYMBİCORT kullanan grupta biraz daha azdır (SYMBİCORT kullanan grupta 7-8 gün/hasta/yıl, plasebo ve formoterol kullanan hastalarda sırasıyla 11-12 gün/hasta/yıl ve 9-12 gün/hasta/yıl). FEV₁ gibi akciğer fonksiyonu parametrelerindeki değişikliklerde SYMBİCORT, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Budesonid ve formoterolün farmakokinetik etkileşimine ilişkin bir kanıt yoktur.

Budesonid ve formoterolü tek başına içeren preparatların veya SYMBİCORT TURBUHALER'in uygulanmasından sonra her bir maddenin farmakokinetik parametreleri karşılaştırılabilir. Budesonid, kombinasyon şeklinde uygulandığında, eğri altındaki alanı (EAA) biraz yüksek, emilimi daha hızlı ve doruk plazma konsantrasyonu biraz daha yüksektir. Formoterol tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanıldığında, doruk plazma konsantrasyonları birbirine yakındır. İnhalasyonla alınan budesonid hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 30 dakika içinde ulaşılır. Yapılan çalışmalarda, TURBUHALER aracılığıyla inhale edilen budesonidin akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik yararlanımı, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır. 6-16 yaş arası çocuklarda, akciğerde birikinti, aynı doz verilen yetişkinlerle aynı aralıkta düşer. Sonuçtaki plazma konsantrasyonları saptanmadı.

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Formoterol konjugasyon reaksiyonları ile metabolize olur (aktif O-demetilasyon ve deformilasyon metabolitleri oluşur, ancak bunlar inaktif konjugatlar olarak görülür).

Budesonid karaciğerden ilk geçişi sırasında (yaklaşık %90) ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. En önemli metabolitleri olan 6-β-hidroksibudesonid ve 16-α-hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi budesonidin aktivitesinin %1'inden azdır. Budesonid ve formoterol arasında herhangi bir metabolik etkileşim ya da yer değiştirme reaksiyonları olduğuna ilişkin bulgu yoktur.

Eliminasyon:

Formoterol dozunun büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olarak böbrekler aracılığıyla atılır. İnhalasyondan sonra hastaya ulaşan formoterol dozunun %8-13'lük miktarı metabolize edilmeden idrarla atılır. Formoterolün sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.4 L/dak.) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olarak atılır. Budesonid metabolitleri, aynen ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.2 L/dak.) ve intravenöz yoldan uygulandığında plazma eliminasyon yarılanma süresi ortalama 4 saattir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında, kapağı sıkıca kapalı olacak Şekilde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik inhalatör.

İnhalatrde kullanılan plastik materyaller: PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Őti.
Büyükdere Cad.Yapı Kredi Plaza, B-Blok
Kat 4, Levent – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

112/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.04.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 08.04.2007

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ

02.05.2019