

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYMBICORT™ RAPIHALER 160/4.5 mcg/doz basınçlı inhalasyon süspansiyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz:

Budesonid.....160 mikrogram/püskürtme

Formoterol fumarat dihidrat.....4.5 mikrogram/püskürtme
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 maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon süspansiyonu.

Gri toz kapaklı kırmızı püskürtme kabına yerleştirilmiş alüminyum tüp içinde beyaz süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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:

Önerilen doz:

Erişkinler: 18 yaşından itibaren günde iki kez 2 püskürtme uygulanır.

Uygulama şekli:

SYMBICORT RAPIHALER inhalasyon yoluyla kullanılır.

SYMBICORT RAPIHALER'in doğru kullanımı için talimatlar:

SYMBICORT RAPIHALER'in püskürtülmesi ile süspansiyondan belirli bir hacim tüpten yüksek hızla çıkar. Hasta, inhaleri püskürtüp aynı anda ağızlıktan inhale ettiğinde, madde, solunum yollarında çekilen havayı takip eder.

Not: Hastalara doğru inhalasyon tekniği öğretilmelidir. Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan kullanma talimatında belirtilen kullanım ile ilgili talimatlar dikkatle okunmalıdır.
- Ambalaj kağıdının içinde bulunan kurutucu madde paketin dışına çıkmış ise, inhaler kullanılmamalıdır.
- İçindekileri tamamen karıştırmak için inhaler, her kullanımdan önce en az 5 saniye iyice çalkalanmalıdır.
- İnhaler yeni olduğunda, bir haftadan uzun bir süre kullanılmadığında veya yere düşürüldüğünde, havaya iki kez püskürtülerek inhaler hazırlanmalıdır.
- Ağızlığın kapağı çıkartılmalıdır.
- İnhaler dik tutulmalıdır.
- Ağızlık ağıza yerleştirilmelidir. Yavaş ve derin nefes alırken ilacın serbest bırakılması için cihaza sıkıca basılmalıdır. Nefes almaya devam edilmeli ve nefes yaklaşık 10 saniye ya da hastanın kendini rahat hissettiği süre boyunca tutulmalıdır. İnhaleri püskürtüp aynı anda nefes almak, etkin maddelerin akciğerlere ulaşmasını sağlar.
- İnhaler tekrar çalkalanmalı ve işlem yinelenmelidir.
- Kullanıldıktan sonra ağızlığın kapağı kapatılmalıdır.
- Ağız ve boğazda pamukçuk oluşma riskini en aza indirmek için reçete edilen dozun inhale edilmesinden sonra ağız suyla çalkalanmalıdır.
- İnhalerin ağızlığı düzenli olarak, en az haftada bir kez, temiz ve kuru bir bez ile temizlenmelidir.
- İnhaler suya daldırılmamalıdır.

Etkin maddelerin akciğerlerde yeterli birikimini sağlamak için püskürtme, inhalasyon ile uyumlu olmalıdır. Uygulamayı kolaylaştırmak için hava haznesi kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

SYMBICORT RAPIHALER'in böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

SYMBICORT RAPIHALER'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Budesonid ve formoterol esasen karaciğerde metabolize olarak elimine olduklarından, ağır karaciğer sirozu olan hastalarda maruziyette artış beklenebilir.

Pediyatrik popülasyon:

SYMBICORT RAPIHALER'in 11 yaş ve altı çocuklarda veya 12 ila 17 yaş arası adolesanlarda KOAH'ın semptomatik tedavisi için kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için herhangi bir özel doz gereksinimi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SYMBICORT RAPIHALER, budesonid, formoterol fumarat dihidrat veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalara kurtarıcı inhalerlerini her zaman yanlarında bulundurmaları önerilmelidir.

Hastalara, semptomlar olmasa bile SYMBICORT RAPIHALER'in idame dozunu reçete edildiği gibi almaları hatırlatılmalıdır.

Hastalara SYMBICORT RAPIHALER ile tedavinin bir hekim gözetimi olmadan sonlandırılmaması önerilmelidir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda tıbbi yardıma başvurulmalıdır. KOAH kontrolünün ani ve giderek kötüleşmesi, potansiyel olarak hayatı tehdit edicidir ve hasta acil olarak tıbbi değerlendirmeden geçmelidir. Bu durumda kortikosteroidler ile daha yoğun bir tedavi, örneğin bir oral kortikosteroid kürü veya enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisi düşünülmelidir.

Bronkodilatör öncesinde FEV₁ değerinin öngörülen normalin %50'sinden yüksek ve bronkodilatör sonrasında FEV₁ değerinin öngörülen normalin %70'inden düşük olduğu KOAH hastalarında SYMBICORT RAPIHALER ile ilgili klinik çalışma verisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, doz sonrasında hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani bir artış ile birlikte paradoksal bronkospazm meydana gelebilir. Eğer hasta paradoksal bronkospazm geçirirse SYMBICORT RAPIHALER tedavisi derhal kesilmeli; hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Paradoksal bronkospazm, hızlı etki eden inhalasyon yoluyla alınan bronkodilatöre yanıt verir ve vakit geçirilmeden tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Özellikle uzun süreli olarak reçete edilen yüksek dozlarda herhangi bir inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid ile sistemik etkiler meydana gelebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı, oral kortikosteroidlere göre inhalasyon tedavisi ile çok daha düşüktür. Olası sistemik etkiler Cushing Sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal supresyon, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom ve daha nadir olarak çeşitli psikolojik veya psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya saldırganlığı (özellikle çocuklarda) içeren davranışsal etkilerdir (bkz. Bölüm 4.8).

Kemik yoğunluğu üzerindeki muhtemel etkiler, özellikle uzun süre yüksek dozda tedavi gören ve osteoporoz için eşzamanlı risk faktörleri taşıyan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İnhalasyon yoluyla kullanılan budesonid ile yürütülen 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. SYMBICORT RAPIHALER'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Daha önceki sistemik steroid tedavisine bağlı olarak adrenal fonksiyonun bozulduğunu düşündürecek herhangi bir neden varsa, hastalar SYMBICORT RAPIHALER tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararları normalde oral steroidlere duyulan ihtiyacı en aza indirmesidir; bununla birlikte oral steroid tedavisinden inhalasyon tedavisine geçen hastalar uzun bir süre adrenal rezerv yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. İyileşme, oral

steroid tedavisi kesildikten sonra uzun bir süre alabilir ve bu nedenle budesonide geçirilen oral steroide bağımlı hastalar önemli bir süre adrenal rezerv yetmezliği riski altında olabilir. Bu gibi durumlarda HPA aksı fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

Uzun dönem tedavide yüksek dozlarda, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarda, inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidler, 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 bulgu ve belirtiler kısmen belirsiz olabilir; ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç seviyesinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemiye içerebilir.

Tamamlayıcı sistemik steroidlerle tedavi aniden kesilmemelidir.

Oral tedaviden SYMBICORT RAPIHALER'e geçiş sırasında genellikle rinit, egzema, kas ve eklem ağrısı gibi alerjik veya artritik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilen daha düşük bir sistemik steroid etki görülecektir. Bu gibi durumlar için özel tedavi başlatılmalıdır. Nadir olgularda yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomların meydana gelmesi durumunda genel yetersiz bir glukokortikosteroid etkiden şüphe edilmelidir. Bu gibi durumlarda bazen oral glukokortikosteroid dozlarının geçici olarak artırılması gereklidir.

Ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk riskini en aza indirmek için (bkz. Bölüm 4.8) hastaya dozu inhale ettikten sonra ağızlarını suyla çalkalamaları söylenmelidir.

İtrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır.

SYMBICORT RAPIHALER tirotoksikoz, feokromasitoma, diyabet, tedavi edilmemiş hipokalemi, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati, idiyopatik subvalvular aort stenozu, şiddetli hipertansiyon, anevrizma veya iskemik kalp hastalığı, taşiaritmi ya da ağır kalp yetmezliği gibi diğer ciddi kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

QTc-aralığı uzamış hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Formoterol bizzat QTc-aralığında uzamayı indükleyebilir.

Aktif ya da pasif akciğer tüberkülozu, solunum yollarında fungal ve viral enfeksiyonu olan hastalarda, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidlerin gerekliliği yeniden değerlendirilmelidir.

Yüksek dozda beta₂ adrenoseptör agonistleri muhtemel olarak ciddi olabilecek hipokalemi ile sonuçlanabilir. β₂ adrenoseptör agonistlerin hipokalemiye neden olabilen veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkiyi güçlendirebilen diğer ilaçlarla eşzamanlı kullanılması, β₂ adrenoseptör agonistlerin olası hipokalemik etkisini artırabilir. Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir.

Bütün β₂ adrenoseptör agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda kan glukoz düzeylerinin ek izlemi düşünülmelidir.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozuklukları bildirilebilir. Eğer bir hastada bulanık görme gibi semptomlar veya diğer görme bozuklukları gelişirse, hasta, katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (CSCR) gibi ender hastalıkları içeren ve sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla bildirilmiş olan olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz hekimine sevk edilmelidir.

KOAH'lı hastalarda pnömoni

İnhale kortikosteroid alan KOAH'lı hastalarda hastaneye yatırılmayı gerektiren pnömoni dahil artan pnömoni insidansı gözlenmiştir. Artan steroid dozlarıyla pnömoni riskinde artışı gösteren bir takım kanıtlar mevcut olmakla birlikte, yapılan tüm çalışmalarda buna dair kesin bir kanıt elde edilememiştir.

İnhale kortikosteroid ürünleri arasında pnömoni riskinin büyüklüğüyle ilişkili sınıf içi farklılıklara dair kesin bir klinik kanıt yoktur.

Hekimler, bu enfeksiyonların belirtileri KOAH alevlenmelerinin belirtileriyle örtüştüğünden, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimi açısından dikkatli olmalıdır.

KOAH'lı hastalarda pnömoniye yönelik risk faktörleri sigara içmeyi, yaşlılığı, düşük vücut kitle indeksini (VKİ) ve şiddetli KOAH'ı içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

CYP3A4'ün güçlü inhibitörlerinin (örn., ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve HIV proteaz inhibitörleri) budesonidin plazma düzeylerini belirgin ölçüde yükseltme olasılığı vardır ve budesonidin bu ilaçlarla eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Mümkün olmadığı durumlarda, inhibitör ile budesonidin kullanımı arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Günde bir kez 200 mg uygulanan potent CYP3A4 inhibitörü ketokonazol, eşzamanlı olarak oral yolla uygulanan budesonidin (3 mg'lık tek doz) plazma düzeylerini ortalama altı kat yükseltmiştir. Ketokonazolün, budesonidten 12 saat sonra uygulandığında konsantrasyonun ortalama sadece 3 kat artması uygulama zamanları arasında zaman bırakmanın plazma düzeylerindeki artışı azaltabileceğini göstermiştir. Yüksek doz inhalasyon yoluyla alınan budesonidin bu etkileşimi ile ilgili sınırlı veriler, günde bir kez 200 mg itrakonazolün inhalasyon yoluyla alınan budesonid (1000 mcg'lık tek doz) ile eşzamanlı uygulanması durumunda, plazma düzeylerinde belirgin artışın (ortalama dört kat) meydana gelebileceğini göstermektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

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

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler ve trisiklik antidepresanlar ile eşzamanlı tedavi QTc-aralığını uzatabilir ve ventriküler aritmi riski artabilir.

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, β_2 -sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı

azaltabilirler.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikteki ilaçlar dahil monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hipertansif reaksiyonlar artabilir.

Halojenli hidrokarbonlarla anestezi alan hastalarda kullanılması aritmi riskini artırabilir.

Diğer beta-adrenerjik veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanılması potansiyel olarak aditif bronkodilatör etkiye neden olabilir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SYMBICORT RAPIHALER'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

SYMBICORT RAPIHALER veya formoterol ve budesonid ile eşzamanlı tedavi için, hamilelikte maruziyetle ilgili yeterli veri mevcut değildir. Sıçanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarından elde edilen veriler, kombinasyondan kaynaklanan ilave herhangi bir etkiye dair bir kanıt göstermemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Formoterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, çok yüksek sistemik dozların kullanıldığı üreme çalışmalarında formoterol advers etkilere neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

Yaklaşık 2000 gebeden elde edilen veriler, inhalasyon yoluyla alınan budesonid ile ilişkili olarak teratojenik riskin artmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu durumun önerilen dozların verildiği insanlarda geçerli olması olası 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.

SYMBICORT RAPIHALER gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Ancak sağlanan yarar ortaya çıkabilecek risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Budesonid anne sütü ile atılmaktadır. Bununla birlikte tedavi dozlarında emzirilen bebek üzerinde herhangi bir etki beklenmez. Formoterolün insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, anne sütünde az miktarda formoterol tespit edilmiştir.

Emzirmeye son verme, SYMBICORT RAPIHALER tedavisine son verme/tedavi uygulamama kararı alınırken, emzirmenin çocuğa olan yararı ve SYMBICORT RAPIHALER tedavisinin emziren anneye olan yararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Budesonidin fertilite üzerindeki potansiyel etkisine dair veri mevcut değildir. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmalarında, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda kısmen fertilitede azalma gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SYMBICORT RAPIHALER'in araç ve makine kullanma üzerinde herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeyde etkisi bulunmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

SYMBICORT RAPIHALER hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden, bu maddeler için bildirilenlerle aynı paterne sahip advers etkiler görülebilir. Bu iki maddenin birlikte kullanılmasına bağlı olarak advers reaksiyonların insidansında herhangi bir artış gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler, β_2 adrenoseptör agonisti tedavisinin, tremor ve çarpıntı gibi farmakolojik bağlamda öngörülebilir ilaçla ilişkili advers reaksiyonlarıdır. Bu etkiler hafif olma eğilimindedir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar.

İnhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidlerin uygulanmasını takiben KOAH hastalarında pnömoni bildirilmiştir. Bir vaka kontrollü çalışmada, inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidler ile tedaviye başlayan yeni tanı konmuş KOAH hastalarında pnömoni riskinde artış gösterilmiştir.

Budesonid ya da formoterol ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar aşağıda Sistem Organ Sınıfına (SOC) ve sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Orofarinkste Candida enfeksiyonları, pnömoni (KOAH hastalarında)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ani ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn., ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları:

Çok seyrek: Cushing Sendromu, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Saldırganlık, psikomotor hiperaktivite, anksiyete, uyku bozuklukları

Çok seyrek: Depresyon, davranış değişiklikleri (özellikle çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, tremor
Yaygın olmayan: Sersemlik
Çok seyrek: Tat almada bozukluk

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Katarakt, glokom
Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntılar
Yaygın olmayan: Taşikardi
Seyrek: Kardiyak aritmiler örn., atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller
Çok seyrek: Anjina pektoris, QTc aralığının uzaması

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Kan basıncında değişkenlik

Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar

Yaygın: Boğazda hafif irritasyon, öksürme, ses kalınlaşması
Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Morarma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları

Orofarinkste candida enfeksiyonu ilaç birikmesine bağlıdır. Hastaya her dozdan sonra ağzını suyla çalkalamasını tavsiye etmek bu riski en aza indirecektir. Orofaringeal candida enfeksiyonu genellikle inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidin kesilmesine gerek kalmadan topikal anti-fungal tedaviye yanıt verir.

Inhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, doz sonrasında hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani bir artış ile birlikte paradoksal bronkospazm çok seyrek olarak, 10.000 kişiden birinde meydana gelebilir. Paradoksal bronkospazm hızlı etki eden bronkodilatöre yanıt verir ve vakit geçirilmeden tedavi edilmelidir. SYMBICORT RAPIHALER tedavisi derhal kesilmeli, hasta değerlendirmeli ve gerekiyorsa alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle uzun süreli olarak reçete edilen yüksek dozlarda herhangi bir inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid ile sistemik etkiler meydana gelebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı, oral kortikosteroidlere göre inhalasyon tedavisi ile çok daha düşüktür. Olası sistemik etkiler Cushing Sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal supresyon, çocuklarda 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 adrenoseptör agonistleri ile tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeylerinin yükselmesine neden olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Formoterolün doz aşımı, β_2 adrenoseptör agonistleri için tipik olan olası etkilere yol açacaktır: tremor, baş ağrısı, çarpıntı. İzole vakalarda bildirilen belirtiler taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi, QTc aralığında uzama, aritmi, bulantı ve kusmadır. Destekleyici ve semptomatik tedavi gerekebilir. Akut bronşiyal obstrüksiyonu olan hastalara 3 saat içinde verilen 90 mikrogramlık formoterol dozu herhangi bir güvenlik endişesi yaratmamıştır.

Çok yüksek dozlarda olsa bile, akut budesonid doz aşımının klinik açıdan sorun oluşturması beklenmez. Çok yüksek dozlarda kronik kullanımda hiperkortisizm ve adrenal baskılanma gibi sistemik glukokortikosteroid etkiler ortaya çıkabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: R03AK07

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

SYMBICORT RAPIHALER, farklı etki mekanizmalarına sahip olan ve KOAH alevlenmelerini azaltmada aditif etkiler gösteren formoterol ve budesonid etkin maddelerini içerir.

Budesonid

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

Formoterol

Formoterol, inhale edildiğinde solunum yolu tıkanıklığı olan hastalarda, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan selektif bir β_2 adrenoseptör agonistidir. Bir ila üç dakika içinde başlayan bronkodilatör etkisi doza bağımlıdır. Tek bir dozdan sonra etkisi en az 12 saat sürer.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

SYMBICORT RAPIHALER (basınçlı inhalasyon, süspansiyon) 160 mcg/4.5 mcg'nin KOAH hastalarının semptomatik tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği iki 12 aylık çalışmada (Çalışma 001 ve 003) ve bir 6 aylık çalışmada (Çalışma 002) değerlendirilmiştir. SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg'nin günde iki kez 2 inhalasyonu, Çalışma 001, 002 ve 003'te formoterol fumarat dihidratın karşılık gelen dozları (4.5 mcg, günde iki kez 2 inhalasyon) ve Çalışma 002'de budesonidin (160 mcg, günde iki kez 2 inhalasyon) karşılık gelen dozları ile karşılaştırılmıştır.

Birincil sonlanım noktaları; doz öncesi FEV₁ ve dozdan 1 saat sonraki FEV₁ (Çalışma 001 ve 002) ve KOAH alevlenmeleridir (Çalışma 003). Orta şiddetli ila ciddi KOAH'ı olan 4887 hasta bu 3 çalışmaya randomize edilmiş olup, bu hastaların 1178'i SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg tedavisi görmüştür. Üç çalışmada da çalışmaya alınma kriteri, gönüllülerin bronkodilatör öncesinde FEV₁ için öngörülen normal değerleri %50'nin altında olmasıdır. Çalışmalarda tarama zamanında medyan bronkodilatör sonrası FEV₁ değeri, öngörülen normalin %39'unun altı olmuştur.

Çalışma 001 ve 002'de SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg, doz sonrası FEV₁ (sırasıyla 180 mL ve 170 mL ortalama artış) ve doz öncesi (çukur) FEV₁ (sırasıyla 90 mL ve 80 mL ortalama artış) ile plasebodan üstün bulunmuştur.

Çalışma 001 ve 002'de, SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg ayrıca doz sonrası FEV₁ (sırasıyla 30 mL ve 40 mL ortalama artış) ve doz öncesi (çukur) FEV₁ (sırasıyla 40 mL ve 40 mL ortalama artış) ile formoterolden üstün bulunmuştur.

On iki aylık çalışmada (001), SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg, plasebo ile karşılaştırıldığında alevlenme oranında %37 azalma ($p<0.001$) ve formoterol ile karşılaştırıldığında alevlenme oranında %25 azalma ($p=0.004$) ile şiddetli alevlenmelerde (KOAH'ta oral steroid kullanımını ve/veya hastaneye yatırılmayı gerektiren kötüleşme olarak tanımlanan) istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı azalmalar ile sonuçlanmıştır. SYMBICORT RAPIHALER, ilk şiddetli alevlenme riskini plasebo ile karşılaştırıldığında %34 ($p<0.001$) ve formoterol ile karşılaştırıldığında %23 ($p=0.015$) oranında anlamlı ölçüde düşürmüştür.

SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg ayrıca iki çalışmada da plasebo ile karşılaştırıldığında nefes kesilmesini, günlük kurtarıcı ilaç kullanımını ve gece uyanmalarını anlamlı derecede azaltmış ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmiştir (St. George'un Solunum Anketi toplam skoru ile ölçülerek).

Çalışma 001 ve 002'de bir hasta alt kümesinden 12 saat süreyle seri FEV₁ ölçümleri alınmıştır. Bronkodilatasyonun (FEV₁'de $> \%15$ iyileşme) başlamasına kadar geçen medyan süre, SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg alan hastalarda 5 dakika içinde görülmüştür. FEV₁'de maksimum iyileşme dozdan yaklaşık 2 saat sonra görülmüş ve doz sonrası bronkodilatör etki genellikle 12 saat korunmuştur.

İkinci 12 aylık çalışmada (003) SYMBICORT RAPIHALER 160 mcg/4.5 mcg kullanımı, formoterol ile karşılaştırıldığında, alevlenme sayısında %35 azalma ($p<0.001$) ve ilk şiddetli

alevlenme riskinde %21 azalma (p=0.026) ile şiddetli alevlenmelerde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar ile sonuçlanmıştır.

Tedavi iyi tolere edilmiştir. Bu üç çalışmadaki güvenlilik değerlendirmesi, SYMBICORT RAPIHALER için SYMBICORT Turbuhaler ve tekli ürün olarak inhale budesonid ve formoterol için saptanan profiller ile uyumlu bir güvenlilik profili ortaya koymuştur.

Pediyatrik popülasyon:

SYMBICORT RAPIHALER 160 mikrogram/4.5 mikrogramın çocuklarda veya adolesanlarda KOAH'ın semptomatik tedavisinde ilgili bir kullanımı bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

SYMBICORT RAPIHALER (basınçlı inhalasyon, süspansiyon) 160 mcg/4.5 mcg'nin (günde iki kez iki veya dört inhalasyon) sağlıklı gönüllülerde 5 gün boyunca uygulanmasını takiben budesonidin plazma konsantrasyonu genellikle dozla orantılı bir şekilde yükselmiştir. Günde iki kez iki inhalasyon alan grubun birikim indeksi budesonid için 1.32 ve formoterol için 1.77'dir.

Tek doz çalışmasında KOAH'lı hastalara SYMBICORT RAPIHALER (basınçlı inhalasyon, süspansiyon) 80 mcg/4.5 mcg'nin 12 inhalasyonu uygulanmıştır (toplam doz 960/54 mcg). Ortalama budesonid doruk plazma konsantrasyonu dozu takiben 30. dakikada 3.3 nmol/L olurken, 167 pmol/L olan ortalama doruk formoterol plazma konsantrasyonuna dozdan sonraki 15. dakikada hızla ulaşılmıştır.

Tek doz çalışmasında sağlıklı gönüllülere 8 inhalasyon SYMBICORT RAPIHALER (basınçlı inhalasyon, süspansiyon) 160 mcg/4.5 mcg (toplam doz 1280/36 mcg) ve SYMBICORT Turbuhaler 160 mcg/4.5 mcg (toplam doz 1280/36 mcg) uygulanmıştır. SYMBICORT RAPIHALER (basınçlı inhalasyon, süspansiyon), sistemik dolaşıma SYMBICORT Turbuhaler'e yakın miktarda aktif ilaç taşımıştır. SYMBICORT RAPIHALER'in (basınçlı inhalasyon, süspansiyon) budesonid bileşeninin EAA değeri, karşılaştırıldığı Turbuhaler'in %90'ı olmuştur. SYMBICORT RAPIHALER'in (basınçlı inhalasyon, süspansiyon) formoterol bileşeninin EAA değeri ise karşılaştırıldığı Turbuhaler'in %116'sı olmuştur.

Budesonid ile formoterol arasında farmakokinetik etkileşimler olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı formoterol için yaklaşık %50 ve budesonid için yaklaşık %90'dır. Dağılım hacmi formoterol için yaklaşık 4 L/kg ve budesonid için yaklaşık 3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Formoterol konjugasyon reaksiyonları ile inaktive olur (aktif O-demetilasyon ve deformilasyon metabolitleri oluşur; ancak bunlar temelde inaktif konjugatlar olarak görülür). Budesonid karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde (yaklaşık %90) biyotransformasyona uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. Majör metabolitleri olan 6-beta-hidroksi-budesonid ve 16-alfa-hidroksi-prednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi

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

Eliminasyon:

Formoterol dozunun büyük bir kısmı karaciğer metabolizasyonu ile dönüşüme uğrar, ardından böbrekler aracılığıyla atılır. İnhalasyondan sonra hastaya ulaşan formoterol dozunun %8-13'ü idrarla metabolize edilmemiş biçimde atılır. Formoterolün sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.4 L/dk) ve plazma eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 17 saattir.

Budesonid, başlıca CYP3A4 enziminin katalize ettiği metabolizasyon yoluyla atılır. Budesonidin metabolitleri olduğu gibi ya da konjuge formda idrarla atılır. İdrarda sadece ihmal edilebilir miktarlarda değişmemiş budesonid atılır. Budesonidin sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.2 L/dk) ve intravenöz uygulama sonrasında plazma eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 4 saattir.

Budesonid ve formoterolün, böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliği olanlarda budesonid ve formoterol maruziyeti artabilir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Gerek budesonid gerekse formoterolün sistemik maruziyeti uygulanan doz ile doğrusal orantılıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Budesonid ve formoterolün kombinasyon ya da tek başlarına verildiği hayvanlar ile yürütülen çalışmalarda görülen toksisite, aşırı farmakolojik aktivite ile ilişkili etkilerdir.

Hayvan üreme çalışmalarında budesonid gibi kortikosteroidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet malformasyonları) sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu hayvan deneyleri sonuçlarının, önerilen dozlarla tedavi edilen insanlar için geçerli olmadığı görülmüştür. Formoterol ile yürütülen hayvan üreme çalışmalarında, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda fertilitede bir miktar azalma ve implantasyon kayıplarının yanı sıra klinik kullanım sırasında ulaşılanlardan oldukça yüksek sistemik maruziyetlerde doğum sonrasında erken dönemde sağkalımda ve doğum kilosunda azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hayvan deneylerinin sonuçları insanlar için geçerli değildir.

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesinin konvansiyonel çalışmalarına dayanan, kloroflorokarbonlar içermeyen itici gaz HFA 227 hakkındaki klinik öncesi veriler insanlara yönelik herhangi bir özel risk ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Apafuran (HFA 227)

Povidon K25

Makrogol 1000

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

İlk açıldıktan sonraki raf ömrü 3 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

En iyi sonuçlar için bu ilaç kullanılmadan önce oda sıcaklığında olmalıdır.

Buzdolabına koymayınız ya da dondurmuyunuz.

Donmaya ve doğrudan güneş ışığına karşı koruyunuz.

Kullanıldıktan sonra ağızlığın kapağı sıkıca geri takılmalı ve yerine oturtulmalıdır.

Basınçlı kaplar içinde bulunan çoğu inhale ürün gibi bu tıbbi ürünün terapötik etkisi kap soğuk olduğunda azalır. Bu ilaç kullanılmadan önce oda sıcaklığında olmalıdır. Tüpün içinde basınçlı sıvı bulunmaktadır. 50°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır. Tüp delinmemelidir. Tüp, görünüşte boş olsa dahi kırılmamalı, delinmemeli veya yakılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ölçülü valf ile yalıtımlı kapatılan ve bir doz göstergesine bağlı içi kaplamalı alüminyum bir tüpten oluşan basınçlı bir kap. Bu tüp, beyaz plastik ağızlık ve birleşik gri plastik toz kapağı içeren kırmızı plastik püskürtücüye takılıdır.

Her bir inhaler, ilk hazırlama sonrasında budesonid/formoterol fumarat dihidrat 160/4.5 mikrogram içeren 120 püskürtme sağlar. Her bir inhaler, içinde nem çekici bulunan lamine folyo poşetlerde ayrı ayrı ambalajlanmıştır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok

Kat 3-4 34330 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ