

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOSTER 320 mcg/9 mcg İnhalasyon Tozu, Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz):

Budesonid.....320 mikrogram/inhalasyon

Formoterol fumarat dihidrat.....9 mikrogram/inhalasyon

içerir.

Hastaya ulaşan 320 mikrogram budesonid, 400 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 9 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 12 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat inceltilmiş.....12625,19 mikrogram/kapsül (inek kaynaklı)

Laktoz monohidrat.....6962,80 mikrogram/kapsül (inek kaynaklı)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhaler kapsül

İnhalasyon tozu içeren 3 no'lu turuncumsu kırmızı renkli opak kapak ve şeffaf gövdeli HPMC kapsül.

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):

Orta ve ağır KOAH olgularında, semptomları ve atak sıklığını azaltmaktadır

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım :

FENOSTER'in içindeki maddelerin dozu her hasta için farklıdır ve hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir. Bu durum, sadece tedaviye kombinasyon ile başladığında değil, idame dozu ayarlanırken de gözönünde tutulmalıdır. Hasta, kombinasyon preparatının içindeki dozların dışında bir doz kombinasyonuna gereksinim duyarsa uygun dozda beta2 agonist ve/veya kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar reçete edilmelidir.

FENOSTER'in bu formu sadece idame tedavisinde kullanılır. Semptom giderici tedavi olarak verilemez.

Önerilen dozlar :

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

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

Hasta düzenli olarak hekim tarafından kontrol edilerek tedavi, etkili en düşük FENOSTER dozu ile sürdürülmelidir. Doz titre edilerek semptomların denetiminin sürdürülebildiği etkili en düşük doza ulaşılmalıdır. Önerilen en düşük doz ile semptomatik kontrol elde edildikten sonra inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidlerle tek başına tedavi denenebilir.

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

Ayrı hızlı etkili bir bronkodilatörün kullanımının artması, altta yatan durumun kötüleştiğini gösterir ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini sağlar.

Çocuklar (6 yaş ve üzeri): 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük doz mevcuttur.

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

FENOSTER 400 mcg/12 mcg inhale kapsül sadece FENOSTER idame tedavide kullanılmalıdır. FENOSTER “idame ve semptomları giderici tedavi” için daha düşük dozlar mevcuttur.

KOAH :

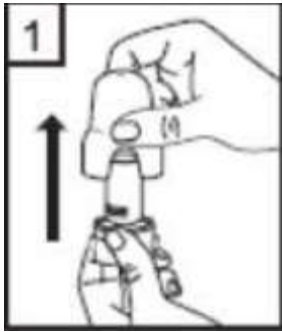
Önerilen dozlar:

Erişkinler: Günde iki kez 1 inhalasyon uygulanır.

Uygulama şekli:

İnhale cihazının kullanım talimatları

1- İnhale cihazının kapağını çekerek çıkarın.



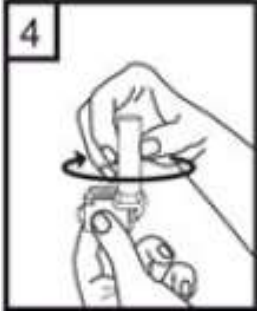
2- Bir elinizle İnhale cihazının alt kısmını tutarak diğer elinizle ağızlık kısmını ok yönünde çevirerek açın.



3- Bir kapsülü İnhale cihazının içindeki boşluğa yerleştirin. Kapsülü ambalajından kullanmadan hemen önce çıkartın.

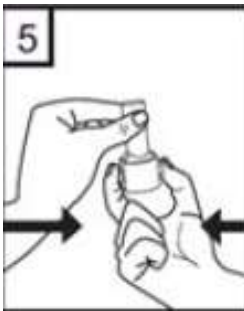


4- Ağızlık kısmını çevirerek kapatın.

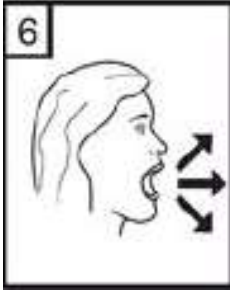


5- İnhaler cihazını dik tutun, kenardaki düğmelere sadece bir kez tam olarak basın ve bırakın. Kapsül her iki ucundan delinecektir.

Nefes almanız sırasında küçük HPMC kapsül parçaları ağzınıza gelebilir. Kapsül parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra sindirileceklerdir. Küçük HPMC kapsül parçalarının oluşma riski kapsülün blister ambalajından çıkarılır çıkarılmaz hemen kullanılması ve düğmelere sadece bir kez basılması ile azalır.



6- Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.



7- Ağız parçasını ağızınıza yerleştirin ve başınızı hafifçe arkaya doğru eğin. Ağızlık etrafında dudaklarınızı sıkıca kapatın ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alın.



8- İnhaler cihazını ağızınızdan çıkarın ve rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre nefesinizi tutun. Sonra normal şekilde soluk alıp verin. İnhaler cihazını tekrar açın ve kapsül içerisinde toz kalıp kalmadığına bakın. Kapsül içerisinde toz kalmış ise 6, 7 ve 8 numaralı basamakları tekrar edin.

9- Sonrasında, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz.

10- Kullanımdan sonra, boş kapsülü atın ve ağızlık kısmını kapatın.

İNHALER inspirator akım ile çalışmaktadır ve İNHALER'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 İNHALER'in kullanımı ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.

- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, İNHALER'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.

- Hasta, inhalatör ağızında iken asla nefes vermemelidir.

- 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 ağzında herhangi bir tat hissetmeyebilir.

Kullanımdan sonra İNHALER'in kapağı kapatılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/Karaciğer yetmezliği :

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

Pediyatrik popülasyon :

6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük doz mevcuttur.

6 yaşın altındaki çocuklarda önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon :

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Budesonid, formoterol ya da inhale edilen laktoza (düşük miktarlarda süt proteinleri içerir) karşı aşırı duyarlılığı (alerji) olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Inhale 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 sabit dozlu kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da FENOSTER'in önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon gerektiğinde doktoruna başvurmalıdır.(Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Hızlı etki eden bronkodilatörlerin kullanımının artırılması hastalığın kötüleşmesine işaret eder ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. 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 ilaçlarını her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, semptomlar olmasa bile FENOSTER idame dozunu doktorun önerdiği şekilde her gün kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

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

Oldukça kötüleşen veya akut yıpratıcı astım varsa alevlenme sırasında hastalar FENOSTER ile başlatılmamalıdır.

İlaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir. FENOSTER ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan FENOSTER ile tedaviye devam etmesi, fakat FENOSTER'e başlandıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamazsa veya kötüleşirse tıbbi destek alması istenmelidir.

Bronkodilatör öncesi FEV₁ > % 50 ve bronkodilatör sonrası FEV₁ < % 70 olan normal tahmin edilen KOAH hastalarında bulunan FENOSTER hakkında 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 paradoksikal bronkospazm görülebilir. Bu durumda FENOSTER ile tedavi kesilmelidir; tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir.

Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili inhale bronkodilatatöre cevap verir ve hemen 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 etkiler (özellikle çocuklarda) ile çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliğidir. (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'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğin belirtileri varsa, böyle hastalar FENOSTER 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. Oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra iyileşme önemli ölçüde zaman alabilir ve bu nedenle inhale budesonide geçirilen oral steroide bağımlı hastalar önemli bir süre için bozulmuş adrenal fonksiyondan dolayı risk altında kalabilir. Bu gibi durumlarda HPA eksen fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir. 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, hipotansyon ve hipoglisemi kapsayabilir.

Destek sistemik steroidlerle veya inhale budesonid ile tedavi aniden durdurulmamalıdır

Oral tedaviden FENOSTER'e geçilirken alerjik veya artritik 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 bazen gereklidir.

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

Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır.

FENOSTER, 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 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 bildirilebilir. Bir hastada bulanık görme veya diğer görsel rahatsızlıklar gibi semptomlar ortaya çıkarsa hasta ya olası nedenlerinin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna gitmesi tavsiye edilir. Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımından sonra bildirilen katarakt, glokom veya merkezi seröz korioretinopati gibi nadir hastalıklar olası nedenlerdir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında dozun kademeli olarak azaltılması değerlendirilmeli ve eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. FENOSTER'in etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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 kanıtlar bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

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

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

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

FENOSTER yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir .

Pediyatrik popülasyonlar

Uzun süre inhalasyon yoluyla kortikosteroid alan çocukların büyümeleri doktor tarafından izlenmelidir. Büyüme yavaşlarsa, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidin dozunun

düşürölmesi hedeflenerek tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Büyüme yetersizliği riski, kortikosteroid tedavisinin sağladığı fayda ile kıyaslanmalıdır. Ayrıca hastanın, pediyatrik solunum hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünölmelidir.

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) görölmüştür. Bu durum genellikle tedavinin ilk bir yılı içinde görölür.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Budesonidin metabolik değişimi, CYP P450 3A4 ile metabolize olan maddeler tarafından (örn. nefazodon, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir) engellenmekte olduğundan bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda inhibitör ile budesonidin kullanımı arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır. CYP P450 3A4'ün bu güçlü inhibitörlerinin birlikte kullanılması budesonidin plazma düzeylerini yükseltebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.4).

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:

Beta-adrenerjik blokör ilaçlar, formoterolün etkisini zayıflatabilir ya da tamamen inhibe edebilirler. Bu nedenle zorunlu olmadıkça FENOSTER, beta-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 beta-adrenerjik ilaçlarla veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif etki görülebilir.

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

Hipokalemi β_2 -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.

FENOSTER ile itrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyonlar

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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 (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'in bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

FENOSTER'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir

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

Gebelikte, FENOSTER 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. Bölüm 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. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu durum, önerilen dozların verildiği insanlarda aynı değildir.

Hayvan çalışmalarında, glukokortikosteroidlerin 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, emziren annelere, ancak anneye sağlanan faydanın, çocukta görülebilecek riskten daha fazla olması halinde verilebilir.

Fertilite

Budesonidin fertilite üzerindeki potansiyel etkisi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda bir miktar azalmış verimlilik göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FENOSTER'in araç ve makine kullanmaya herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

FENOSTER, hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden bu maddelerin her birine 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 palpasyon 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).

Tablo 1

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers İlaç Reaksiyonu
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

		anaflaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	Çok seyrek	Cushing's sendromu, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalemi
	Çok seyrek	Hiperглиsemi
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 (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
	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 irritasyon, 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 bazı vakalarda nadiren paradoksikal bronkospazm gelişebilir 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 derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bir alternatif tedavi başlanmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Beta2-agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

Pediyatrik popülasyonlar

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi 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 FENOSTER 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 özellikleri:

FENOSTER, formoterol ve budesonid içerir ve her ikisinin de etki mekanizmaları farklıdır ve astım alevlenmelerinin azalabilmesi için aditif etki gösterirler. Her bir maddenin etki mekanizmaları sırasıyla aşağıdaki gibidir.

Budesonid:

Budesonid inhale edildiğinde, solunum yollarında doza bağımlı antiinflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İnhalasyon yolu ile kullanılan budesonid, sistemik kortikosteroidlere göre daha az ciddi yan etkilere sahiptir. Antiinflamatuvar etkinin mekanizması tam olarak 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:

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. İki ayrı 12 haftalık çalışmada, budesonid/formoterol kombinasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün serbest kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden 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 budesonid/formoterol kombinasyonunun 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.

KOAH:

Orta şiddetten ağır şiddete kadar

KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, budesonid/formoterol kombinasyonunun 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 budesonid/formoterol kombinasyonunun ile belirgin bir azalma

sağlanmıştır (ortalama sıklık budesonid/formoterol kombinasyonunun grubunda 1,4 , plasebo/formoterol grubunda 1,8-1,9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı formoterol/budesonid kombinasyonu kullanan grupta biraz daha azdır (budesonid/formoterol kombinasyonu 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 budesonid/formoterol kombinasyonu, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim :

Budesonid/formoterol kombinasyonu 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, budesonid/formoterol kombinasyonu 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 formoterol/budesonid kombinasyonunun 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 saptanmaz.

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, olduğu gibi 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 inceltilmiş (inek kaynaklı)

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

Hipromelloz (sığır jelatini)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kapağı sıkıca kapalı olacak şekilde saklanmalıdır.

Blisterler ancak kullanımdan hemen önce açılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir Alu/OPA-Alu-PVC blister içinde 10 kapsül olacak şekilde ambalajlanır. Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte 6 adet blister ve 1 adet inhalasyon cihazı içerir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.ř.

Bağcılar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/194

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ