

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORNİT 160/4.5 mcg İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül

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 maddeler:

Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)..... 19,8 miligram/doz

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren kapsül

Beyaz renkli toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım:

Astım semptomlarının düzeltilmesi, kontrol altına alınması ve astım atağı riskinin azaltılması amacıyla kullanılır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ):

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:

FORNİT' 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 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 FORNİT dozunu kullanmaları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidirler. Önerilen en düşük doz ile kontrol altına alındığında, bir sonraki adım tek başına inhale steroid tedavisinin denenmesini içerebilir.

FORNİT için üç tedavi yaklaşımı söz konusudur:

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

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

C. FORNİT anti-inflamatuar kurtarıcı tedavi (hafif astım): FORNİT, astım semptomlarının hafifletilmesi ve semptomları giderici amaçlı alınır.

A. FORNİT idame tedavisi:

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

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 bronkodilatatöre ihtiyacı olduğu düşünülüyor ise, doz titre edilerek ulaşılan etkili en düşük doz, günde tek doz FORNİT olarak kullanılabilir.

Ayrı bir hızlı etki eden 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 formoterol /budesonid kombinasyonu kullanılır.

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

B. FORNİT idame ve semptom giderici tedavi:

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

FORNİT' in 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 FORNİT alan hastalarda, doza bağımlı advers etkiler açısından yakın takibe ihtiyaç vardır.

Önerilen dozlar:

Erişkinler ve adölesanlar (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: 12 yaşın altındaki çocuklar için FORNİT' in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

C. FORNİT anti-inflamatuvar kurtarıcı tedavi (hafif hastalığı olan hastalar).

FORNİT, ortaya çıktıklarında astım semptomlarının hafifletilmesi için ve hasta tarafından bir astım atağına dönüşebileceği düşünülen semptomların giderici tedavisi için ihtiyaç halinde alınır. Hastalara semptomların giderilmesi için FORNİT'i her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Önerilen dozlar:

Erişkinler ve adölesanlar (12 yaş ve üzeri):

Hastalar semptomlara yanıt olarak ihtiyaç halinde 1 inhalasyon FORNİT almalıdır. Semptomlar birkaç dakika sonra devam ederse, 1 ek inhalasyon alınmalıdır. Tek seferde 6'dan fazla inhalasyon yapılmamalıdır.

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 değerlendirilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):

Önerilen dozlar:

Yetişkinler: Günde iki kez 2 inhalasyon uygulanır.

Uygulama şekli:

FORNİT inhaler kapsül sadece oral inhalasyon içindir. İnhaler aracılığıyla derin nefes alındığında ilaç solunum yollarına ulaşır.

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

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

- kullanım talimatına uygun olarak inhalasyon cihazının nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli;
- kapsüllerin sadece inhalasyon cihazı aracılığıyla uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır. FORNİT reçete edilmiş bir hastanın solunumunda iyileşme olmuyorsa hastanın FORNİT' i nasıl ve hangi yolla kullandığını sormalıdır.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur.

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

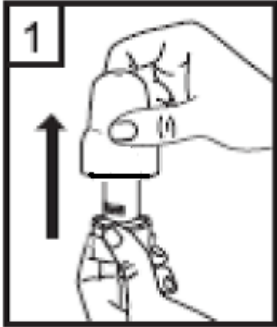
Kapsüller ambalajından kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır

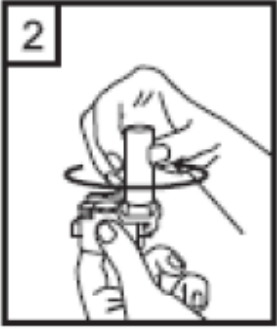
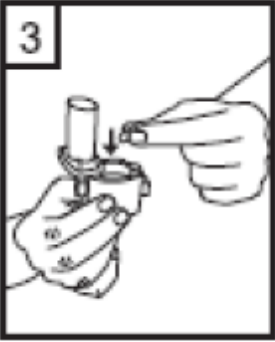


Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.



Doğru kullanım talimatları

Doktorunuzun talimatlarını dikkatlice uygulayınız. Önerilen dozu aşmayınız.

Doktorunuzun size ihtiyaçlarınıza göre FORNİT' i ne sıklıkta ve ne kadar almanız gerektiğini söyleyecektir.

	1-Kapağı çekip çıkarınız.
---	---------------------------

	<p>2-Kapsül bölmesini açınız.</p> <p>İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.</p>
	<p>3-Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Ambalajından bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarmanız önemlidir.</p> <p>ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz!</p>
	<p>4-Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar geri çevirerek kapalı duruma getiriniz.</p>
	<p>5-Tozu kapsülden serbestlemek için:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz.• Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) aynı anda ve sadece bir kez sıkıca basarak kapsülü deliniz. <p>Not: Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük jelatin parçacıkları ağızınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat jelatin yenilebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.</p>

	<p>6-Nefesinizi olabildiğince dışarıya veriniz.</p>
	<p>7-İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ağızlığı ağızınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz. • Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız. • Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. <p>Not: Kapsülün, kapsül bölmesinin üzerindeki alanda dönmesine bağlı olarak bir vızıldama sesi duymalısınız. Eğer bu vızıldama sesini duymazsanız, kapsül bölmesini açınız ve kapsülün, kapsül bölmesinde sıkışıp sıkışmadığını kontrol ediniz. Daha sonra 7.basamağı tekrarlayınız. Kapsülü sıkıştığı yerden kurtarmak için düğmelere tekrar BASMAYINIZ.</p>
<p>8- Cihazın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağızınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6, 7 ve 8 no' lu işlemleri tekrarlayınız.</p>	
<p>9- Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (Bkz. basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız. doktorunuzun önerisi doğrultusunda aynı işlemleri diğer kapsüller için de tekrarlayınız.</p>	
<p>10- İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da fırça kullanınız. Not: İnhalasyon cihazını temizlemek için SU KULLANMAYINIZ. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.</p>	

İlacınızı kullandıktan sonra ağızınızı su ile iyice çalkalayınız ve çalkaladıktan sonra ağızınızdaki suyu tükürünüz. Bunu yapmak, ağızınızda mantar enfeksiyonu (pamukçuk) gelişmesi riskini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda FORNİT 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:

12 yaşın altındaki çocuklar için FORNİT'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doz tavsiyesi

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FORNİT dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülmelidir. Tedavi kademeli olarak azaltılırken hastanın düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu durumda FORNİT' in etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hastalara kurtarıcı inhaler olarak FORNİT' i (FORNİT idame ve semptomgiderici tedavi kullanan astım hastaları için) veya başka bir hızlı etki eden bronkodilatör ilacı (idame tedavide sadece FORNİT kullanan tüm hastalar için) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, aseptomatik olsa bile FORNİT' in idame dozunun doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir. FORNİT' in semptom giderici 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 sonlandırılacağı zaman, dozun azaltılarak bırakılması ve aniden kesilmemesi önerilir. Astım tanısını doğrulamak için geçici olarak kullanımı dışında, inhale kortikosteroidlerin tamamen kesilmesi uygun değildir.

Orofarengeal kandida enfeksiyonu (bkz. Bölüm 4.8) oluşma riskini azaltmak için hastalara, idame dozunun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir. Pamukçuk oluşması durumunda hastalar, gerekli inhalasyon dozunun ardından da ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

Hastalığın Kötüleşmesi

FORNİT tedavisine alevlenme sırasında veya eğer astımda akut ya da belirgin bir kötüleşme var ise başlanmamalıdır.

FORNİT ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan FORNİT ile tedaviye devam etmesi, fakat FORNİT' e başlandıktan sonra astım semptomlarının kontrol altına alınmaması veya kötüleşmesi durumunda tıbbi destek istemesi öğütlenmelidir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da FORNİT'in önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon ihtiyaç halinde doktoruna başvurmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). 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 bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi uygundur.

Oral tedaviden inhale tedaviye geçiş

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğinin belirtileri varsa, böyle hastalar FORNİT 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 rezerv bozukluğu riski ile karşı karşıya olabilirler. Oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra adrenal bozukluğun düzelmesi uzun zaman alabilir. Dolayısıyla oral steroid bağımlı hastalar inhale budesonide transfer edildiğinde, önemli bir süre boyunca adrenal fonksiyon bozukluğu riski altında kalabilir. Bu gibi durumlarda HPA aksının fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

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

Geçmişte acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüş olan ya da uzun süre yüksek doz inhale steroid kullanmış hastalar da risk altında olabilir.

Diğer ilaçlarla etkileşimler

FORNİT 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, FORNİT idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

Özel durumlarda dikkat edilmesi gerekenler

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

QTc-aralığı uzamış hastalarda FORNİT kullanırken dikkatli olunmalıdır. Formoterol QTc-aralığının uzamasına neden olabilir.

Yüksek dozda β_2 -agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir β_2 -agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkilerini potansiyalize eden 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 şiddetli 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.

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

Sistemik etkiler

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 sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal yetmezlik, çocuk ve adölesanlarda gelişme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak çeşitli psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya (özellikle çocuklarda) agresyonu kapsayan çeşitli psikolojik veya davranışsal etkilerdir (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 mcg (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mcg (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. FORNİT' in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

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

Adrenal supresyon

İnhale budesonid ve tamamlayıcı sistemik steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.

Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler ile uzun süreli, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarla tedavi, klinik açıdan önemli adrenal baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlar veya elektif operasyon uygulanacak dönemler gibi stres durumlarında, ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut adrenal kriz sırasında görülebilecek belirti ve bulgular kısmen belirsiz olabilir, ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı kusma, bilinç seviyesinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemiye kapsayabilir.

Paradoksal bronkospazm

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani bir artış ile birlikte paradoksal bronkospazm görülebilir. Bu durumda FORNİT ile tedavi hemen kesilmeli; hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre iyi yanıt verir ve hızla tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

KOAH hastaları

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

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

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

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

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

Pediyatrik Popülasyon

Uzun süre inhale kortikosteroid alan çocukların büyümeleri düzenli olarak izlenmelidir. Büyüme yavaşlarsa, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidin dozunun astım kontrolünün sağlandığı mümkün olan en düşük doza 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, inhale steroid kullanan çocukların ve adolesanların büyük çoğunluğunun nihai 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.

Yardımcı madde uyarısı

FORNİT laktoz içerir (<20 mg/inhalasyon). Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

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

Günde bir kez 200 mg şeklinde uygulanan güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol, eş zamanlı 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 mcg'lık tek doz) ile eş zamanlı 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, FORNİT, 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, β_2 -sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

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

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer β -adrenerjik ilaçlarla veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronkodilatasyon 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).

Budesonidin ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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.

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

Gebelik dönemi

Gebelikte, FORNİT 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).

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). Bu durum, önerilen dozların verildiği insanlarda iki durumla ilişkili değildir..

Hayvan çalışmalarında, aşırı miktarda prenatal glukokortikoid alımının intrauterin gelişim geriliği ve yetişkin kardiyovasküler hastalığa: teratojenik doz aralığının altındaki maruziyetlerin ise glukokortikoid reseptör yoğunluğu, nörotransmitter döngüsü ve davranışlarda kalıcı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.

FORNİT' in 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.

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Budesonidin fertilite üzerindeki potansiyel etkisi hakkında herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlarda, formoterol ile yapılan üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda bir miktar azalmış fertilite (üreme yeteneği) göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

FORNİT, 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 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).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers İlaç Reaksiyonu
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Orofarengeal kandida enfeksiyonları, pnömoni (KOAHLı hastalarda)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları: örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	Çok Seyrek	Cushing sendromu, sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri; örn. adrenal supresyon, gelişme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma
	Seyrek	Hipokalemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	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	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)
	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	Kas krampları

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Orofarengeal kandida enfeksiyonu ilaç birikiminden kaynaklanmaktadır. Hastalara her idame dozundan sonra ağızlarının su ile çalkalanmasının önerilmesi, riski en aza indirir. Orofarengeal kandida enfeksiyonu genelde inhale kortikosteroid tedavisini kesmeye gerek kalmadan topikal antifungal tedaviye cevap verir. Eğer orofarinkste pamukçuk oluşursa da, hastalar gerekli inhalasyon dozunun ardından da ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi çok nadiren paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu durum 10.000’de 1 kişiden azını etkilemekte, doz uygulamasının ardından hırıltı ve nefes darlığında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir

inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. FÖRNİT derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bir alternatif tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhale kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal yetmezlik, çocuklar ve adölesanlarda gelişme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomdur. Enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık ve stres koşullarına adaptasyonda azalma da meydana gelebilir. Etkiler muhtemelen doza, uygulama süresine, birlikte kullanılan veya daha önceki steroid maruziyetine ve bireysel duyarlılığa bağlıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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, güvenlilik 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 FÖRNİT tedavisinin kesilmesi gerekirse, inhale 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

FORNİT, formoterol ve budesonid içerir. 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 ciddi 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 agonisttir. Bronkodilatör 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

Budesonid / Formoterol ile antienflamatuvar semptom giderici tedavi

12 yaş ve üzeri, hafif astımı olan toplam 8064 hasta, 2 çift kör etkililik ve güvenlilik çalışmasına (SYGMA 1 ve SYGMA 2) dahil edilmiştir ve bu hastalardan 3384'ü 12 ay boyunca Budesonid / Formoterol antienflamatuvar semptom giderici tedavisine randomize edilmiştir. Hastaların yalnızca ihtiyaç halinde kısa etkili β_2 agonist (SABA) tedavisinde kontrolsüz olmaları veya ihtiyaç halinde düşük doz ICS (İnhale kortikosteroid) veya lökotrien reseptör agonisti artı SABA tedavisinde kontrol altında olmaları gerekiyordu.

Her iki çalışmada da Budesonid / Formoterol antienflamatuvar semptom giderici tedavi (ihtiyaç halinde semptomlara yanıt olarak kullanılan Budesonid / Formoterol 200/6), ihtiyaç halinde SABA ile birlikte kullanılan budesonid 200 μ g (günde 2 1 inhalasyon) ile karşılaştırılmıştır. SYGMA 1 ayrıca Budesonid / Formoterol antienflamatuvar tedavisini ihtiyaç halinde tek başına kullanılan SABA ile karşılaştırmıştır.

Sırasıyla SYGMA 1 ve SYGMA 2'de, çalışmaya alınmadan önce yapılan doktor değerlendirmesine göre, hastaların %44,5'i ve %46,3'ü ihtiyaç halinde SABA tedavisi kontrol altında değildi ve hastaların %55,5'i ve %53,7'si ihtiyaç halinde düşük doz ICS veya lökotrien reseptör antagonistleri artı SABA tedavisi ile kontrol altında tutulmuştu. Başlangıçta, SYGMA

1 ve SYGMA 2'deki hastaların medyan yaşı sırasıyla 40 ve 41'di (her iki çalışmada da genel aralık 12 ila 85 yaş), hastaların %12,5'i ile %9,8'i adolesandı (≥ 12 ila < 18 yaş) ve hastaların yaklaşık %7 ile %9'u 65 yaşın üzerindeydi, %87 ile %84,3'ü hiç sigara içmemişti, %10,3 ile %13,1'i sigarayı bırakmıştı, %2,7 ile %2,6'sı halen sigara içiyordu ve %19,7 ile %22'si, çalışmaya kaydolmadan önceki 12 ay içinde ciddi bir alevlenme yaşamıştı.

SYGMA 2'de, Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavi, şiddetli alevlenmelerin oranı açısından, ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid'in idame dozu ile karşılaştırılabilir düzeydeydi (Tablo 1). Medyan ICS yükünde %75'lik bir azalma ile, idame ICS tedavisine bağlı kalınmasına gerek kalmadan şiddetli alevlenmeye karşı koruma sağlanmıştır. SYGMA 1, Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisinin, ihtiyaç halinde tek başına kullanılan SABA ile kıyaslandığında yıllık şiddetli alevlenmelerde %64 oranında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı düşüş sağladığını göstermiştir. Orta ila şiddetli alevlenmelerin yıllık oranındaki düşüş (%60), şiddetli alevlenmeler için gözlenen ile tutarlıydı (Risk Oranı (RO): 0,4 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,32, 0,49); $p < 0,001$).

SYGMA 1'de, Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisi ihtiyaç halinde tek başına kullanılan SABA ile karşılaştırıldığında daha üstün günlük astım semptomu kontrolü sağlamıştır (Olasılık oranı (OO): 1,14 (1,00 ila 1,30); $p = 0,046$), bu da astımın iyi kontrol edildiği haftaların ortalama yüzdesinin sırasıyla %34,4 ve %31,1 olduğunu göstermektedir. Astım semptom kontrolü, ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid idame dozu ile karşılaştırıldığında, Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisi için daha düşüktü (OR: 0,64 (2-tarafli %95 GA 0,57, 0,73; eşdeğerlik için GA alt sınırı $\geq 0,8$), bu da astımın iyi kontrol edildiği haftaların ortalama yüzdesinin sırasıyla %34,4 ve %44,4 olması ile gösterilmektedir. Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisi gören hastalarda astım kontrolünde iyileşmeler (Astım Kontrol Anketi (ACQ-5) ile tanımlandığı gibi), ihtiyaç halinde tek başına SABA kullanan hastalardaki iyileşmelerden daha üstündü (fark için tahmin: -0,15 (-0,20, -0,11); $p < 0,001$). Önceden belirlenmiş hiyerarşik test stratejisine uygun olarak, astımın iyi kontrol edildiği haftalar dışında, bu çalışmadan elde edilen tüm diğer etkililik sonuçları, nominal istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Astım kontrolündeki iyileşmeler, ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid idame dozu ile karşılaştırıldığında, Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisi için daha düşüktü (SYGMA 1 fark için tahmin: 0,15 (0,10, 0,20); SYGMA 2: 0,11 (0,07, 0,15); her ikisi için de $p < 0,001$). Her iki karşılaştırma için tedavilerin ACQ-5'e göre etkililiklerindeki ortalama farklılıklar klinik açıdan anlamlı değildir (0,5'e eşit ya da üzerindeki farkla değerlendirildiği gibi). Bu sonuçlar, gerçek hayatta beklenenden çok daha yüksek budesonid idame dozuna bağlı kalınan bir klinik çalışma ortamında gözlemlenmiştir.

SYGMA çalışmalarında, başlangıca kıyasla akciğer fonksiyonundaki artışlar (ortalama bronkodilatör öncesi FEV1), ihtiyaç halinde tek başına SABA alan hastalara kıyasla Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü. İhtiyaç halinde SABA ile verilen budesonid'in idame dozu ile karşılaştırıldığında, Budesonid / Formoterol antiinflamatuvar semptom giderici tedavisi için istatistiksel açıdan önemli daha küçük artışlar gözlenmiştir. Her iki karşılaştırma için, tedavilerin etkililiğindeki ortalama farklar küçüktü (yaklaşık 30 ila 55 mL olup bu da başlangıç ortalamasının yaklaşık %2'sine eşittir).

Genel olarak, SYGMA çalışmalarının sonuçları, hafif astımı olan hastalarda ihtiyaç halinde Budesonid / Formoterol antienflamatuvar semptom giderici tedavisinin SABA'dan daha etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, bu çalışmalar Budesonid / Formoterol antienflamatuvar semptom giderici tedavisinin, ICS tedavisine uygun hafif astım hastaları için alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 1: SYGMA 1 ve 2'deki şiddetli alevlenmelerin özeti

Çalışma	Tedavi grupları ^a	N	Şiddetli alevlenmeler ^b	
			Olay sayısı	Alevlenmeler/ hasta-yılı
SYGMA 1	İhtiyaç halinde budesonid / formoterol 200/6	1277	77	0.07
	İhtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	1277	188	0.20 ^c
	Günde iki kez budesonid 200 µg + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	1282	89	0.09 ^d
SYGMA 2	İhtiyaç halinde budesonid / formoterol 200/6	2084	217	0.11
	Günde iki kez budesonid 200 µg + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	2083	221	0.12 ^e

^a Budesonid 200 µg (ölçülü doz; budesonid); terbutalin 0,4 mg (uygulanan doz; M3 versiyonu).

^B Astım nedeniyle hastaneye yatış/acil servis tedavisi veya oral steroid tedavisi olarak tanımlanır.

^c İhtiyaç halinde budesonid / formoterol ile ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg karşılaştırılması için alevlenme oranındaki azalma istatistiksel açıdan önemlidir (p <0,001).

^d SYGMA 1'de ihtiyaç halinde budesonid / formoterol ile günde 2 kez 200 µg budesonid + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg karşılaştırıldığında alevlenme oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir (p = 0,279).

^e İhtiyaç halinde budesonid / formoterol, SYGMA 2'deki şiddetli alevlenme oranını azaltmada günde iki kez 200 µg budesonid + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg ile eşdeğeri. Oran oranı için %95 GA üst sınırı (1,16), önceden belirlenmiş eşdeğerlik sınırının (1,20) altındaydı.

SYGMA 1'de ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen sürenin analizi, 1 yıllık tedavi süresi boyunca budesonid / formoterol antienflamatuvar semptom giderici tedaviye kıyasla ihtiyaç halinde SABA için ciddi bir alevlenme yaşama olasılığının, %56'lık risk azalması ile istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Tehlike Oranı (TO): 0,44 (0,33, 0,58); p<0,001). Ciddi bir alevlenme yaşama olasılığı açısından budesonid / formoterol antienflamatuvar semptom giderici tedavisi ile ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid idame dozu arasında fark bulunmuyordu.

Budesonid / Formoterol idame tedavisinde klinik etkinlik

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. 2 ayrı 12 haftalık çalışmada, formoterol/budesonid kombinasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün ayrı ayrı kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden ise üstün olduğu görülmüştür. İhtiyaç halinde 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 formoterol/budesonid kombinasyonun idame dozu ile (80/4.5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde 2 kez, 2 inhalasyon şeklinde) ve ihtiyaç halinde kısa etkili bir β_2 -agonist ile tedavi edilmişlerdir. Her iki çalışmada akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonidin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, daha iyi tolere edilmiştir.

Budesonid / Formoterol' ün idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkililik

6 veya 12 ay süren 5 adet çift-kör etkililik ve güvenlilik çalışmasında (4447 hasta, formoterol/budesonid kombinasyonun idame ve semptom giderici tedavi için rastgele seçilmiştir.) toplam 12076 astım hastası yer almıştır. İnhalasyonluk glukokortikosteroidlerin kullanılmasına rağmen çalışmalara alınan hastaların semptomatik olması gerekmiştir.

5 adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, formoterol/budesonid kombinasyonu ile idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde formoterol/budesonid kombinasyonu ile idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda formoterol/budesonid kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735) ve benzer idame dozda formoterol/budesonid kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 2'de) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735' te 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 gereksinimi azalmış, akciğer fonksiyonu düzelmiştir. 5 çalışmanın kombine analizinde, formoterol/budesonid kombinasyonu ile idame ve semptom giderici tedavi uygulanan hastalara, tedavi günlerinin % 57'sinde herhangi bir semptom giderici tedavi uygulanmamıştır. Tolerans gelişimine dair herhangi bir veri elde edilmemiştir.

Tablo 2 Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler

Çalışma no. Süre	Tedavi grupları	N	Ciddi alevlenmeler ^a	
			Vaka	Vaka/hasta- sene
Çalışma 735 6 ay	Budesonid/Formoterol 160/4.5 mcg bd+ihtiyaç halinde	1103	125	0.23^b
	Budesonid/Formoterol 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	Budesonid/Formoterol 160/4.5 mcg bd+ihtiyaç halinde	1107	194	0.19^b
	Budesonid/Formoterol 160/4.5 mcg bd+ formoterol 4.5 mcg (ihtiyaç halinde)	1137	296	0.29
	Budesonid/Formoterol 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 2 kez 2 inhalasyon şeklinde daha yüksek bir idame dozun kullanıldığı ek bir çalışmayı kapsayan 6 çift-kör çalışmada adölesanlar ve erişkinlerde kıyaslanabilir bir etkililik ve güvenlik ortaya konmuştur, Bu değerlendirmeler 1847'si adölesan olan 14385 astım hastasını temel almıştır. Budesonid/formoterol idame tedavisi ve semptom giderici tedavi olarak en az bir gün boyunca 8'den fazla inhalasyon alan adölesan hastaların sayısı sınırlıdır ve bu biçimde kullanım seyrek bir durumdur.

Akut astım semptomlarından ötürü medikal müdahale gereken hastalar ile yapılan diğer 2 çalışmada budesonid/formoterol, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterola benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

KOAH:

Orta - ağır şiddetli KOAH' lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, Formoterol/Budesonid 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 formoterol/budesonid kombinasyonu ile belirgin bir azalma sağlanmıştır (ortalama sıklık formoterol/budesonid kombinasyonunun grubunda 1.4, plasebo/formoterol grubunda 1.8-1.9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı formoterol/budesonid kombinasyonunu kullanan grupta biraz daha azdır (Formoterol/budesonid kombinasyonunu 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 formoterol/budesonid kombinasyonu, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Formoterol/budesonid 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, formoterol/budesonid 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 kombinasyonu 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, formoterol/budesonid kombinasyon aracılığıyla inhale edilen budesonidin akciğerlerdeki birikim miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik biyoyararlanımı, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır. 6-16 yaş arası çocuklarda, akciğerde birikim, aynı doz verilen yetişkinlerle aynı aralıktadır. Sonuçtaki plazma konsantrasyonları saptanmadı.

İnhale edilen formoterol hızla emilir ve 10 dakika içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan çalışmalarda, formoterol/budesonid kombinasyon aracılığıyla inhale edilen formoterolün akciğerlerdeki birikim miktarı, hastaya ulaşan dozun %28-49'udur. Sistemik biyoyararlanım, 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). Budesonidin yaklaşık %90'ı karaciğerde 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 reaksiyonu 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 klirensi yüksektir (yaklaşık 1.4 L/dak.) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olur ve metabolitler, aynen ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik klirensi 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 maruziyeti artabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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 maruziyetin yüksek olduğu erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve sistemik maruziyetin 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 kaynaklı)

Kapsül İçeriği:

Jelatin (Bitkisel kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, desikant kapaklı HDPE şişelerde ambalajlanmış 60 adet kapsül + 1 adet inhalasyon cihazı.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ARIMED İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/133

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma: 05.03.2019

Ruhsat yenileme:

10. KÜB' ÜN YENİLEME TARİHİ