KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUDESTRA 160 mcg/4,5 mcg inhalasyon tozu, sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz): 4,5 mcg formoterol fumarat dihidrat ve 160 mcg budesonid içerir.

Hastaya ulaşan 160 mikrogram budesonid, 200 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 4,5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 6 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)…….19,794 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon tozu, sert kapsül

Beyaz toz içeren şeffaf gövde, yeşil kapaklı kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astım:

BUDESTRA, yetişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş ve üzeri) astımın düzenli tedavisinde, bir kombinasyonun (inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta$_2$ adrenoseptör agonisti) kullanılması durumunda endikedir:

- İnhale kortikosteroidler ve "gerektiğinde" inhale kısa etkili beta2 adrenoseptör agonistleri ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalar.

veya

- Hem inhale kortikosteroidler hem de uzun etkili beta2 adrenoseptör agonistleri ile yeterince kontrol altına alınmış hastalar.

BUDESTRA aynı zamanda hafif astımı olan yetişkinler ve ergenler (12 yaş ve üzeri) için kurtarıcı tedavi olarak da endikedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):
BUDESTRA, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV_1) <%70 öngörülen normal (bronkodilatör sonrası) ve düzenli bronkodilatör tedavisine rağmen alevlenme öyküsü olan KOAH'lı hastaların semptomatik tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Astım:
BUDESTRA'nın dozu her hasta için farklıdır ve hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir. Bu durum, sadece tedaviye kombinasyon ile başlandığında değil, idame doz ayarlanırken de göz önünde tutulmalıdır. Astımı olan tüm hastalara yazılı bir kişisel astım eylem planı verilmesi önerilmektedir. Hasta, kombinasyon preparatının içindeki dozların dışında bir doz kombinasyonuna gereksinim duyarsa uygun dozda $beta_2$ agonist ve kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar verilmelidir.

Doz, semptomların efektif kontrolünün idame ettirildiği en düşük değere titre edilmelidir. Hastalar hekimleri tarafından, en uygun BUDESTRA dozunu kullanmaları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidirler. Yeni bir tedavi başlatıldığında veya tedavi dozu ayarlandığında, hastalar daha sık değerlendirilmelidir.

BUDESTRA için üç tedavi yaklaşımı söz konusudur:
1. BUDESTRA idame tedavisi: Düzenli idame tedavi olarak BUDESTRA ile birlikte kurtarıcı nitelikte ayrıca bir hızlı etki eden bronkodilatör alınır.

2. BUDESTRA idame ve kurtarıcı tedavi: BUDESTRA düzenli idame tedavi olarak ve aynı zamanda ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır.

3. BUDESTRA kurtarıcı tedavi (hafif astım): BUDESTRA astım semptomlarının hafifletilmesi ve semptomları giderici amaçlı alınır.

1. <u>BUDESTRA idame tedavisi:</u>

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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.

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

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

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

Çocuklar (6 yaş ve üzeri): 6-11 yaş arasındaki çocuklarda BUDESTRA kullanılmamalıdır.

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

2. <u>BUDESTRA idame ve kurtarıcı tedavi:</u>
BUDESTRA düzenli idame tedavi olarak ve ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır. Hastalara, kurtarıcı olarak BUDESTRA'yı her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

BUDESTRA'yı kurtarıcı tedavi olarak kullanan hastalar için, alerjenlere veya egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesi amacıyla BUDESTRA'nın önleyici kullanımı hekim ve hasta arasında tartışılmalıdır; önerilen kullanımda ihtiyaç sıklığı dikkate alınmalıdır. İnhale kortikosteroidlerin artan dozuna karşılık gelen bir ihtiyaç olmaksızın sık sık bronkodilatasyona ihtiyaç duyulması durumunda, alternatif bir kurtarıcı ilaç kullanılmalıdır.

BUDESTRA'nın 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Gerekli durumlarda çok sayıda ve sık BUDESTRA 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 BUDESTRA'nın idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

3. <u>BUDESTRA kurtarıcı tedavi (hafif hastalığı olan hastalar):</u>
BUDESTRA, hafif astım hastalarında semptomlarının hafifletilmesi için ihtiyaç halinde alınır. Bu, hızlı etkili bronkodilatasyon ile rahatlama sağlanır ve aynı zamanda iltihap azalır. Hastalara, her zaman kurtarıcı olarak yanlarında BUDESTRA'yı bulundurmaları önerilmelidir.

BUDESTRA'yı kurtarıcı tedavi olarak kullanan hastalar için, alerjenlere veya egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesi amacıyla BUDESTRA'nın önleyici kullanımı hekim ve hasta arasında tartışılmalıdır; önerilen kullanımda ihtiyaç sıklığı dikkate alınmalıdır. İnhale kortikosteroidlerin artan dozuna karşılık gelen bir ihtiyaç olmaksızın sık sık bronkodilatasyona ihtiyaç duyulması durumunda, alternatif bir kurtarıcı ilaç kullanılmalıdır.

Önerilen dozlar:
Erişkinler ve adölesanlar (12 yaş ve üzeri): Hastalar semptomlara yanıt olarak ihtiyaç halinde 1 inhalasyon BUDESTRA almalıdır. Semptomlar birkaç dakika sonra devam ederse, 1 ek inhalasyon alınmalıdır. Tek seferde 6'dan fazla inhalasyon yapılmamalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Eğer hasta tedaviyi etkisiz bulursa veya BUDESTRA'yı gerektiği gibi almasına rağmen semptomları hala kontrol edilemiyor veya kötüleşiyorsa, hasta mümkün olan en kısa sürede tıbbi yardım almalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
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.
Hastalar, BUDESTRA ile ihtiyaç duydukları tedavinin optimal kalıp kalmadığını veya inhale kortikosteroid içeren idame ilacıyla düzenli olarak planlanan tedaviye başlanıp başlanmaması gerektiğini belirlemek için düzenli aralıklarla değerlendirilmelidirler.

12 yaşın altındaki çocuklar: 12 yaşın altındaki çocuklar için BUDESTRA'nın kurtarıcı tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):
Önerilen dozlar:
Yetişkinler: Günde iki kez 2 inhalasyon uygulanır.

Uygulama şekli:
BUDESTRA sadece oral inhalasyon içindir.
BUDESTRA inhalasyon tozu kapsülleri yalnızca kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir.
İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her doz uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. 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 cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli, kapsüllerin sadece cihaz aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır.

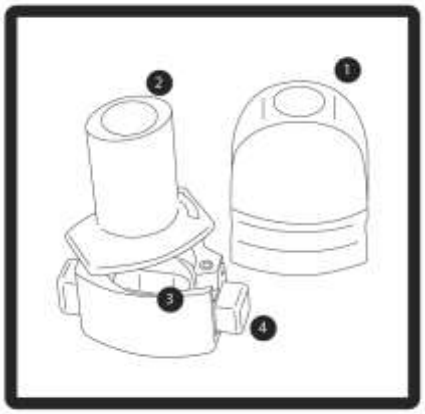
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

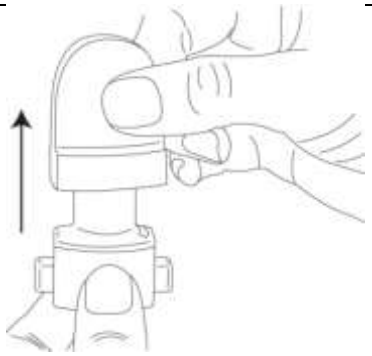
Kapsüller blister ambalajından kullanımdan hemen önce çıkarılmalıdır.
Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

<u>İnhalasyon cihazı kullanım talimatları:</u>
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj (seperatör) içerisinde yer almaktadır.

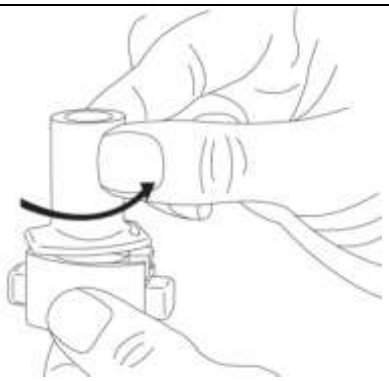
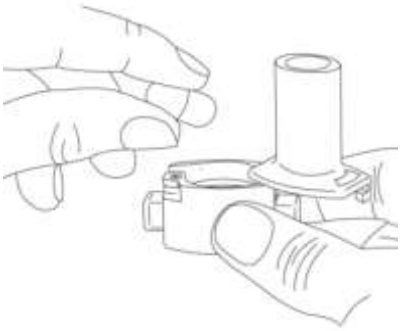
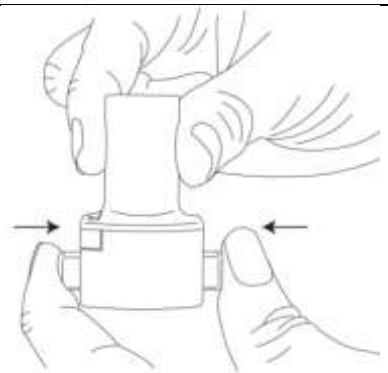
BUDESTRA'yı kullanırken, doktorunuzun talimatlarını dikkatle izlemeyi unutmayınız. İnhalasyon cihazı, BUDESTRA'nın inhalasyonu için özel olarak tasarlanmış bir inhalasyon cihazıdır. Başka hiçbir ilacı almak için kullanılmamalıdır.



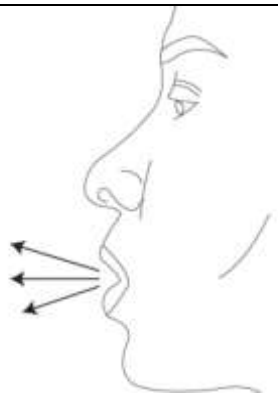
1. Kapak
2. Ağızlık parçası
3. Kapsül haznesi
4. Delme düğmesi

	1. Kapağı çekip çıkarınız.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

	2. Kapsül bölmesini açınız. İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.
	3. Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Blisterden bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce blisterden çıkarmanız önemlidir. ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz.
	4. Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar çevirerek kapalı duruma getiriniz.
	5. Tozu kapsülden serbestlemek için: Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz. Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) aynı anda ve sadece bir kez sıkıca basarak kapsülü deliniz. Not: Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük jelatin parçacıkları ağzınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat jelatin yenilebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

	6. Nefesinizi olabildiğince dışarı veriniz.
	7. İlacı derin bir şekilde hava yollarınıza çekmek için: Ağızlığı ağzınıza yerleştiriniz ve başınızı hafifçe geriye doğru eğiniz. Dudaklarınızla ağızlığın etrafını sıkıca sarınız. Hızlı, duraksamadan ve alabildiğiniz kadar derin bir nefes alınız. 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 tekrar BASMAYINIZ.
8. Cihazınızın içerisinden nefes aldıktan sonra, nefesinizi olabildiğince tutunuz ve cihazı ağzınızdan çıkarınız. Sonra burnunuzdan nefes veriniz. Kapsül bölmesini açınız ve kapsülde toz kalıp kalmadığını kontrol ediniz. Eğer kalmış ise 6, 7 ve 8 numaralı işlemleri tekrarlayınız.	
9. Tüm tozu kullandıktan sonra kapsül bölmesini açınız (bkz. Basamak 2). Boş kapsülü çıkarınız.	
10. İçeride kalan tozları temizlemek için kuru bir kağıt mendil ya da yumuşak bir fırça kullanınız. Not: Cihazı temizlemek için SU KULLANMAYINIZ. Önce ağızlığı, ardından kapağı kapatınız.	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda BUDESTRA 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 BUDESTRA'nın idame ve kurtarıcı tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

6-11 yaş arasındaki çocuklarda idame tedavisi için BUDESTRA kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Doz tavsiyesi

Astım semptomları kontrol altına alındığında, BUDESTRA dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülmelidir. Tedavi kademeli olarak azaltılırken hastaların düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu durumda, BUDESTRA'nın etkili en düşük dozunun kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

Hastalar, asemptomatik olsa bile BUDESTRA'nın idame dozunu doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Formoterol/budesonid kombinasyonunun profilaktik kullanımı, ör. egzersiz öncesi, çalışılmamıştır. BUDESTRA'nın semptom giderici

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

inhalasyonları, astım semptomlarına yanıt olarak alınmalıdır, ancak düzenli profilaktik kullanıma yönelik değildir, ör. egzersizden önce. Böyle bir kullanım için, ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör düşünülmelidir.

Tedavi sonlandırılacağı zaman dozun azaltılması ve aniden kesilmemesi önerilmektedir. 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 dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir.
Pamukçuk oluşması durumunda hastalar, gerekli inhalasyon dozunun ardından da ağızlarını su ile çalkalamalıdırlar.

Hastalığın kötüleşmesi
BUDESTRA ile tedavi sırasında, astımla ilişkili ciddi advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan BUDESTRA ile tedaviye devam etmesi, fakat BUDESTRA'ya başlandıktan sonra astım semptomlarının kontrol altına alınamaması veya kötüleşmesi durumunda tıbbi destek istemesi öğütlenmelidir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da BUDESTRA'nın önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon gerektiğinde 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 yoldan bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi uygundur.

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

Oral tedaviden inhale tedaviye geçiş
Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal fonksiyonların bozulduğuna dair bulguları olan hastalar BUDESTRA tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroidlerden geçiş yapan hastalar, önemli bir süre boyunca adrenal

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

rezerv bozukluğu riski altında kalabilir. 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 BUDESTRA'ya geçilirken, alerjik veya artritik belirtiler görünümünde rinit, egzama 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 olarak yetersiz bir glukokortikosteroid etkiden şüphelenmek gerekir. Böyle durumlarda oral glukokortikosteroid dozlarının geçici olarak artırılması 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
BUDESTRA ile itrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, BUDESTRA idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

Özel durumlarda dikkat edilmesi gerekenler
BUDESTRA, tirotoksikoz, feokromasitoma, diabetes mellitus, tedavi edilmemiş hipokalemi, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, idiyopatik subvalvular aort stenozu, şiddetli hipertansiyon, anevrizma veya iskemik kalp hastalığı, taşiaritmi ya da şiddetli kalp yetmezliği gibi şiddetli kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Yüksek dozda beta$_2$-agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Beta$_2$-agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

etkilerini potansiyalize eden diğer ilaçlarla birlikte kullanılması, beta$_2$-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 beta$_2$-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, inhale kortikosteroidlere gerek olup olmadığı ve dozu yeniden değerlendirilmelidir.

Sistemik etkiler
İnhale herhangi bir kortikosteroid, özellikle yüksek dozda uzun süre 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 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 doz 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. BUDESTRA'nın daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu görülebilir. Hasta, bulanık görme veya diğer görme bozukluğu semptomları ile karşılaşması durumunda, 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 edilmesi düşünülmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Adrenal supresyon

İnhale budesonid veya tamamlayıcı sistemik steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.

Yüksek dozlarda, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarla inhale kortikosteroidler ile uzun süreli 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 düzeyinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemiyi 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 BUDESTRA ile tedavi hemen kesilmeli; hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve hızla tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

KOAH hastaları

FEV_1 değeri öngörülen normale göre bronkodilatör öncesi >%50 ve bronkodilatör sonrası <%70 olan KOAH'lı hastalarda BUDESTRA kullanımının uygun olduğuna dair veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

İnhale kortikosteroid 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.

İnhale kortikosteroid 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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, inhale kortikosteroid 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 çocuk ve adölesanların 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.

- Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.
- BUDESTRA astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.
- Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.
- İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediyatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.
- Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir)) budesonidin plazma düzeylerini belirgin şekilde artırabileceklerinden bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda inhibitör ile budesonidin kullanımı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, budesonid/formoterol 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 artırmıştır. 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:
Beta-adrenerjik blokör ilaçlar, formoterolün etkisini zayıflatabilir ya da tamamen inhibe edebilirler. Bu nedenle zorunlu olmadıkça, BUDESTRA, beta-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, $beta_2$-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı bozabilir.

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

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer beta-adrenerjik ilaçlarla veya antikolinerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronkodilatör etki görülebilir.
Dijital glikozitleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, aritmiye eğilimi artırabilir.

Hipokalemi $beta_2$ agonisti tedavisinden kaynaklanabilir ve etkisi ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretiklerle eş zamanlı tedavi nedeniyle güçlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Budesonid ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece 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.

- Formoterol/budesonid 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.
- Formoterol/budesonidin bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

Gebelikte, formoterol/budesonid kombinasyon 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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 durumun, önerilen dozların verildiği insanlar için geçerli olması çok olası 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.
Formoterol/budesonid kombinasyonunun 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.

BUDESTRA 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. BUDESTRA, 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 bulunmamaktadır. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda bir miktar azalmış fertilite (üreme yeteneği) göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
BUDESTRA'nın araç ve makine kullanmaya herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

4.8. İstenmeyen etkiler

BUDESTRA, 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; beta$_2$-agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpitasyon gibi yan etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Orofarengeal kandida enfeksiyonları, pnömoni (KOAH'lı hastalarda)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Cushing sendromu, sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri ör. adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Çok seyrek: Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, tremor

Yaygın olmayan: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali

Çok seyrek: Tat alma bozuklukları

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 ör. atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller

Çok seyrek: Angina pektoris, QTc aralığının uzaması

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Kan basıncında değişkenlik

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Boğazda hafif bir irritasyon, öksürme, ses kısıklığı dahil disfoni

Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Morarma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Orofarengeal kandida enfeksiyonu ilaç birikmesinden 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Diğer inhalasyon tedavileriyle olduğu gibi çok nadiren paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu durum 10.000'de 1 kişiden azını etkilemekte, doz uygulamasının ardından hırıltı ve nefes darlığında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. BUDESTRA 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.

$Beta_2$-agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

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 palpitasyon gibi $beta_2$-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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 BUDESTRA tedavisinin kesilmesi gerekirse, inhale kortikosteroid tedavisinin uygulanması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif hava yolu hastalıkları için ilaçlar; adrenerjikler; inhalanlar; antikolinerjikler hariç, kortikosteroidler veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde adrenerjikler
ATC kodu: R03AK07

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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

Budesonid:

Budesonid inhale edildiğinde, solunum yollarında doza bağımlı antienflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İnhale 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 beta$_2$-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:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Budesonid/formoterol idame tedavisi

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. İki 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 $beta_2$-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 kombinasyonunun pediyatrik idame dozu ile (80/4,5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde iki kez, 2 inhalasyon) ve ihtiyaç halinde kısa etkili bir $beta_2$-agonist ile tedavi edilmişlerdir. Akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonidin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

Budesonid/formoterol idame ve kurtarıcı tedavi

6 veya 12 ay süren 5 adet çift-kör etkililik ve güvenlilik çalışmasında 4447 hastanın formoterol/budesonid kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavi için randomize edildiği toplam 12076 astım hastası yer almıştır. İnhale 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 2'sinde yüksek idame dozunda formoterol/budesonid kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735) ve benzer idame dozunda formoterol/budesonid kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 1) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735'te akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü ve semptom giderici tedavi kullanımı tüm tedavi gruplarında benzerdir. Çalışma 734'te, her iki tedavi ile karşılaştırıldığında, semptomlar ve semptom giderici tedavi azaltılmış, 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Tablo 1: Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmelere genel bakış (budesonid/formoterol kombinasyonu idame ve kurtarıcı tedavi)

Çalışma no. Süre	**Tedavi grupları**	**N**	**Ciddi alevlenmeler[a]**	
			Vakalar	**Vakalar/ hasta-sene**
Çalışma 735 6 ay	**Günde iki kez 160/4,5 mcg budesonid /formoterol + ihtiyaç halinde**	**1103**	**125**	**0,23[b]**
	Günde iki kez 320/9 mcg budesonid /formoterol + ihtiyaç halinde 0,4 mg terbutalin	1099	173	0,32
	Günde iki kez 2x25/125 mcg salmeterol /flutikazon + ihtiyaç halinde 0,4 mg terbutalin	1119	208	0,38
Çalışma 734 12 ay	**Günde iki kez 160/4,5 mcg budesonid /formoterol + ihtiyaç halinde**	**1107**	**194**	**0,19[b]**
	Günde iki kez 160/4,5 mcg budesonid /formoterol + ihtiyaç halinde 4,5 mcg formoterol	1137	296	0,29
	Günde iki kez 160/4,5 mcg budesonid /formoterol + ihtiyaç halinde 0,4 mg terbutalin	1138	337	0,37

[a] Hastaneye yatırılma/acil tedavi veya oral steroidler ile tedavi

[b] Alevlenme sıklığında azalma her iki karşılaştırmada istatiksel (P değeri < 0,01) olarak önemlidir.

Yukarıda belirtilen 5 çalışma ile 160/4,5 mikrogram ve günde iki kez iki inhalasyon şeklinde daha yüksek bir idame dozunun kullanıldığı ek bir çalışmayı kapsayan altı çift kör çalışmada adölesanlar ve erişkinlerde kıyaslanabilir bir etkililik ve güvenlilik ortaya konmuştur. Bu değerlendirmeler 1847'si adolesan olan 14385 astım hastasını temel almıştır. Budesonid/formoterol idame tedavisi ve semptom giderici olarak en az bir gün boyunca 8'den fazla inhalasyon alan adolesan hastaların sayısı sınırlıdır ve bu biçimde kullanım seyrek bir durumdur.

Akut astım semptomlarından ötürü medikal müdahale gereken hastalar ile yapılan diğer iki çalışmada formoterol/budesonid kombinasyonu, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterole benzer hızda ve etkililikte rahatlama sağlamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Formoterol/budesonid ile kurtarıcı tedavi

Hafif astımlı 8064 yetişkin ve adolesan hasta, 2 randomize, çift kör, çift-plasebo, plasebo kontrollü, 52 haftalık etkililik ve güvenlilik çalışmasına (SYGMA 1 ve SYGMA 2) dahil edilmiştir. Her iki çalışmada 889 hasta adolesandı. Hastaların yalnızca ihtiyaç halinde kısa etkili beta$_2$ agonist tedavisinde kontrolsüz olmaları veya ihtiyaç halinde düşük doz ICS (İnhale kortikosteroid) veya lökotrien reseptör agonisti artı kısa etkili bir beta2-agonist tedavisinde kontrol altında olmaları gerekiyordu.

Ek olarak, 1565 yetişkin astım hastası, 2 randomize, açık etiketli, 52 haftalık araştırmacı destekli etkililik ve güvenlilik çalışmasına (Novel START ve PRACTICAL) dahil edilmiştir. Novel START çalışmasında, hastalar çalışmaya girmeden önceki 3 ayda yalnızca ihtiyaç duyulduğunda kısa etkili inhalasyonlu bronkodilatör kullanmışken, PRACTICAL çalışmasında, hastalar çalışmaya girişte yalnızca ihtiyaç duyulduğunda kısa etkili inhalasyonlu bronkodilatör ya da düşük ila orta dozda inhalasyonlu kortikosteroid artı kısa etkili inhalasyonlu bronkodilatör kullanmışlardır.

Alevlenme oranı

SYGMA 2 ve PRACTICAL çalışmalarında birincil son nokta yıllık şiddetli alevlenme oranı iken, Novel START çalışmasında birincil son nokta tüm alevlenmelerin oranıydı. SYGMA 1'deki birincil son nokta astım kontrolünü ölçen bir bileşik ölçüt olan "iyi kontrol edilen astım haftaları" idi.

Tablo 2, dört çalışmadaki alevlenme oranlarını tedavi grubuna göre özetlemektedir. SYGMA 2, budesonid/formoterol kurtarıcı tedavisiyle şiddetli alevlenme oranının budesonid idame tedavisi artı kısa etkili bir beta$_2$-agonist kurtarıcı ile karşılaştırılabilir olduğunu ve şiddetli alevlenmelere karşı bu korumanın medyan inhale steroid yükünde %75'lik bir azalma ile sağlandığını göstermiştir. PRACTICAL çalışmasında, budesonid/formoterol kurtarıcı tedavisi ile budesonid idame tedavisi artı kısa etkili bir beta$_2$-agonist kurtarıcı tedaviye kıyasla şiddetli alevlenme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Novel START çalışmasında, budesonid/formoterol kurtarıcı tedavisi, kısa etkili bir beta$_2$-agonist kurtarıcı tedavisine kıyasla alevlenme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Tablo 2: Klinik çalışmalarda astım alevlenmelerine genel bakış (budesonid/formoterol kurtarıcı tedavi)

Çalışma no. Süre	**Tedavi grupları[a]**	**N**	**Alevlenmeler[b]**		**Budesonid/ formoterole karşı olay oranı (2 taraflı %95 GA)**
			Olay sayısı	**Alevlenmeler/ hasta-yılı**	
Şiddetli alevlenmeler (SYGMA 2 ve PRACTICAL'da birincil son nokta, SYGMA 1'de ikincil son nokta)					
SYGMA 2 12 ay Çift kör	**Günde iki kez plasebo + ihtiyaç halinde budesonid/formoterol 160/4,5 mcg**	**2084**	**217**	**0,11**	**Geçerli değil**
	Günde iki kez budesonid 160 mcg + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	2083	221	0,12	0,97 (0,78, 1,2) p=0,754[c]
PRACTICAL 12 ay Açık etiketli	**İhtiyaç halinde budesonid/formoterol 160/4,5 mcg**	**437**	**48**	**0,119**	**Geçerli değil**
	Günde iki kez budesonid/formoterol 160/4,5 mcg + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	448	68	0,172	0,69 (0,48, 1) p=0,049
SYGMA 1 12 ay Çift kör	**Günde iki kez plasebo + ihtiyaç halinde budesonid/formoterol 160/4,5 mcg**	**1277**	**77**	**0,07**	**Geçerli değil**
	Günde iki kez plasebo + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	1277	188	0,2	0,36 (0,27, 0,49) p<0,001
	Günde iki kez budesonid 160 mcg + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg	1282	89	0,09	0,83 (0,59, 1,16) p=0,279
Tüm alevlenmeler (Novel START'taki birincil son nokta)					
Novel START 12 ay Açık etiketli	**İhtiyaç halinde budesonid/formoterol 160/4,5 mcg**	**220**	**37**	**0,195**	**Geçerli değil**
	Günde iki kez budesonid 160 mcg + ihtiyaç halinde salbutamol 200 mcg	225	32	0,175	1,12 (0,7, 1,79) p=0,65
	İhtiyaç halinde salbutamol 200 mcg	223	74	0,4	0,49 (0,33, 0,72) p<0,001

[a] Budesonid 160 mcg (hastaya ulaşan doz) budesonid 200 mcg (ölçülü doz) ile eşdeğerdir

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

[b] Şiddetli alevlenmeler, en az 3 gün süreyle sistemik steroid tedavisi gerektiren astımın kötüleşmesi veya sistemik steroid tedavisi gerektiren astım nedeniyle hastaneye yatış veya acil servise başvuru olarak tanımlanmıştır. Novel START çalışmasındaki tüm alevlenmeler, astımın kötüleşmesi sonucu acil tıbbi değerlendirme yapılması veya herhangi bir süre boyunca sistemik steroid reçetesi yazılması ya da yüksek dozda β2 agonist kullanımı olarak tanımlanmıştır.

[c] Olay oranı için tek taraflı %95 güven aralığının üst sınırı (1,16), önceden belirlenen eşitsizlik sınırının (1,2) altındaydı.

Astım kontrolü

SYGMA 1 çalışmasında, "iyi kontrol edilen astım haftaları" açısından, budesonid/formoterol kurtarıcı tedavisi bir kısa etkili bir beta$_2$-agonist kurtarıcı tedavisi ile karşılaştırıldığında daha üstün bulunmuştur ("iyi kontrol edilen astım haftaları" ortalama yüzdesi: sırasıyla %34,4 ve %31,1; risk oranı 1,14 [%95 GA 1-1,3], p değeri = 0,046) ve budesonid idame tedavisi artı kısa etkili bir beta$_2$-agonist kurtarıcı tedavisi ile kıyaslandığında daha düşük olmuştur (%34,4'e karşı %44,4 hafta, sırasıyla; risk oranı 0,64 [%95 GA 0,57-0,73], eşitsizlik için GA'nın alt sınırı ≥ 0,8).

Astım kontrolündeki iyileşmeler (ACQ5 tarafından tanımlandığı gibi), budesonid/formoterol rahatlatıcı tedavisi kullanan hastalarda, kısa etkili bir beta$_2$-agonist ihtiyaç duyuldukça kullanan hastalara göre daha üstün bulunmuştur (SYGMA 1: ortalama fark −0,15, %95 GA −0,2 ile −0,11, p-değeri < 0,001; Novel START: −0,15; %95 GA, −0,24 ile −0,06). SYGMA ve Novel START çalışmalarında, budesonid/formoterol kurtarıcı tedavisi ile astım kontrolündeki iyileşmeler, budesonid idame tedavisi artı kısa etkili bir beta$_2$-agonist kurtarıcı tedavisi ile karşılaştırıldığında daha düşük olmuştur (SYGMA 1: 0,15, %95 GA 0,1 ile 0,2; SYGMA 2: 0,11, %95 GA 0,07 ile 0,15, her ikisinin de p-değeri < 0,001; Novel START: 0,14; %95 GA, 0,05 ile 0,23) ancak PRACTICAL çalışmasında gruplar arasında fark gözlemlenmemiştir (0,06, %95 GA, −0,005 ile 0,12, p = 0,07).

Tüm karşılaştırmalarda, tedavi etkililiğindeki ortalama farklar, klinik olarak anlamlı olmamıştır (0,5 veya daha büyük bir farkla değerlendirilmiştir). Bu sonuçlar, gerçek yaşamda beklenenden çok daha yüksek budesonid idame dozuna uyum ile klinik bir çalışma ortamında gözlemlenmiştir.

Akciğer fonksiyonu

SYGMA 1 çalışmasında, budesonid/formoterol rahatlatıcı tedavisi kullanan hastalarda, kısa etkili bir beta$_2$-agonist rahatlatıcı tedavisi kullanan hastalara kıyasla, başlangıç değerlerine göre

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

ortalama pre-bronkodilatör FEV_1'deki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur (53,8 mL; %95 GA 29,1 ile 78,5; p <0,001).
Her iki SYGMA çalışmasında da, budesonid/formoterol kurtarıcı tedavisi kullanan hastalarda, budesonid idame tedavisi artı kısa etkili bir $beta_2$-agonist kurtarıcı tedavisi kullanan hastalara kıyasla, FEV_1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük iyileşmeler gözlemlenmiştir (SYGMA 1: −54,3 mL; %95 GA – 78,8 ile – 29,8; p <0,001; SYGMA 2: − 32,6 mL; %95 GA – 53,7 ile – 11,4; p = 0,003). Her iki karşılaştırma için de, tedavi etkisindeki ortalama farklar küçüktü (yaklaşık 30 ila 55 mL, başlangıç ortalamasının yaklaşık %2'sine denk gelmektedir). Novel START ve PRACTICAL çalışmalarında ise, kısa etkili bir $beta_2$-agoniste (Novel START: 0,03 L; %95 GA, − 0,006 ile 0,07) kıyasla veya budesonid idame tedavisi artı kısa etkili bir $beta_2$-agonist (Novel START: 0,004 L; %95 GA, −0,03 ile 0,04; PRACTICAL: 0,006 L; %95 GA – 0.026 ile 0,04; p = 0,69) kurtarıcı tedavisine kıyasla FEV_1'de anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

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 FEV_1 değerinin öngörülen normale göre <%50 olması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılım sırasında medyan bronkodilatör sonrası FEV_1 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 kombinasyonu 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 (formoterol/budesonid 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). FEV_1 gibi akciğer fonksiyonu parametrelerindeki değişikliklerde formoterol/budesonid kombinasyonu, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Formoterol/budesonid sabit doz 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 sabit doz kombinasyonu ile kortizol baskılanmasında hafif bir artış görülmüştür. Bu farkın klinikteki güvenlilik üzerine bir etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Budesonid ve formoterolün farmakokinetik etkileşimine ilişkin bir kanıt yoktur.

Budesonid ve formoterolü tek başına içeren preparatların veya formoterol/budesonid sabit doz 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 sabit kombinasyon şeklinde kullanıldığında, doruk plazma konsantrasyonları birbirine yakındır. İnhalasyonla alınan budesonid hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 30 dakika içinde ulaşılır. Yapılan çalışmalarda, kuru toz inhaleri 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, akciğerdeki birikim, aynı doz verilen yetişkinlerle aynı aralıktadır. Sonuçtaki plazma konsantrasyonları saptanmamıştır.

İnhale edilen formoterol hızla emilir ve 10 dakika içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan çalışmalarda, kuru toz inhaler 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Biyotransformasyon:

Formoterol konjugasyon reaksiyonları ile metabolize olur (aktif O-demetilasyon ile 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-beta-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/dk) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid esas olarak, 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/dk) 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 güvenlilik verileri

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 sütü kaynaklı)

Kapsül içeriği:

Jelatin (sığır kaynaklı)

Kinolin

Patent mavisi

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BUDESTRA 60 kapsül içeren Alu/Alu blisterlerde ve separatör içerisinde 1 adet inhalasyon cihazı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

8. RUHSAT NUMARASI

2026/369

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.09.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: C470543E-1608-4CB9-B2E3-5B81D83F1B2A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys