

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBİPACK EASYHALER 12mcg/200mcg inhalasyon tozu

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde

Her ölçülü doz 12 mikrogram formoterol fumarat ve 200 mikrogram budesonid içermektedir.

#### Yardımcı maddeler

Formoterol fumarat easyhaler yardımcı madde olarak 7.987 mg laktoz monohidrat ve budesonid easyhaler ise 7.8 mg Laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

İnhalasyon tozu.

Formoterol fumarat easyhaler ve budesonid easyhaler beyaz, sarımsı beyaz toz şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Astım: Budesonid ve formoterol birlikte astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren kullanılır. Formoterol, astımlı hastalarda monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Hastalığın evresi ve tedaviden alınan sonuca göre doz artışı veya azaltılması yapılabilir.

KOAH (Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı): Formoterol, KOAH'da hastaların egzersiz kapasitesini artırmakta ve semptomatik düzelme sağlamaktadır. Formoterol ve Budesonid birlikte düzenli kullanıldığında orta ve ağır KOAH olgularında atak sıklığını ve semptomları azaltmaktadır. Budesonid KOAH'lı hastalarda monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Astım:

Astım hastalarında yalnızca bir cihazın kullanımı tedavide yetersiz olacağından iki ayrı cihaz mutlaka birlikte kullanılmalıdır.

Astım tedavisinde formoterol fumarat easyhaler:

Formoterol fumarat easyhaler her bir inhalasyonu 12 mcg formoterol fumarat içermektedir.

Erişkinlerde Formoterol fumarat easyhaler dozu:

- Normal doz genellikle günde 2 kez 1 (12 mcg) ya da 2 (24 mcg) inhalasyondur. Maksimum günlük doz 4 inhalasyondur.
- Günlük düzenli doza ek olarak, zorunlu koşullarda ilgili hekimin önerisiyle ek dozlar kullanılabilir. Bununla birlikte formoterol fumarat easyhaler günde 6 inhalasyondan daha fazla kullanılmamalıdır. Tek bir kerede ise 3 inhalasyondan daha fazla kullanılmamalıdır.
- Egzersizin neden olduğu bronkokonstrüksiyonun önlenmesinde egzersizden yaklaşık 15 dakika önce 1 inhalasyon kullanılır. Şiddetli olgularda 2 inhalasyon gerekli olabilir. Günde 6 inhalasyondan daha fazla kullanılmamalıdır.

6 yaş ve üzerindeki çocuklarda formoterol fumarat easyhaler dozu:

- > 6 yaş çocuklarında normal doz genellikle günde 2 (12 mcg) kez 1 ya da 2 (24 mcg) inhalasyondur. Maksimum günlük doz 4 inhalasyondur.
- Egzersizin neden olduğu bronkokonstrüksiyonun önlenmesi egzersizden yaklaşık 15 dakika önce 1 inhalasyon. Maksimum günlük doz 4 inhalasyonu geçmemelidir.

Astım tedavisinde budesonid easyhaler:

Budesonid easyhaler bir inhalasyonunda 200 mcg budesonid içermektedir.

Hastaya, hastalığın şiddetine ya da kontrol düzeyine uygun bir inhale budesonid başlangıç dozu reçete edilmelidir.

Budesonid easyhaler başlangıç dozu:

Hafif şiddetli astımı olan erişkinler (yaşlılar ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar/ergenler de dahil olmak üzere) ve 6 ile 12 yaş arasındaki çocuklar için başlangıç dozu 200-400 mikrogram/gündür. Gerekli görülürse, doz 800 mikrogram/güne kadar artırılabilir. Orta şiddetli ve şiddetli astımı olan erişkin hastalar için başlangıç dozu 1600 mikrogram/güne kadar çıkarılabilir.

Budesonid easyhaler idame dozu:

Genellikle günde iki uygulama (sabah ve akşam) yeterlidir.

İdame dozu, hastalığın şiddeti ve hastanın klinik yanıtı dikkate alınarak, hastanın bireysel gereksinimlerini karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır. Doz ayarlamasına, hastalık kontrol altına alınıncaya kadar devam edilmeli, ardından etkin astım kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmelidir.

*Günde İki Doz Uygulaması*

- Hafif, orta ya da şiddetli astımı olan erişkinler (yaşlılar ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar/ergenler de dahil) için alışılmış idame dozu günde 2 kere uygulanan 100-400 mikrogramdır. Şiddetli astım dönemlerinde günlük doz bölünmüş (iki) dozlar halinde

uygulanan 1600 mikrograma kadar çıkarılabilir, ardından astım stabilize edildiğinde tekrar azaltılır.

- 6 - 12 yaş arası çocuklar için alışılmış idame dozu günde iki kere uygulanan 100-200 mikrogramdır. Gerek görülürse günlük doz, bölünmüş 2 doz halinde uygulanan 800 mikrograma kadar çıkarılabilir, ardından astım stabilize edildiğinde tekrar azaltılır.

#### *Günde Tek Doz Uygulaması*

Hasta günlük toplam doz aynı kalacak şekilde günde bir doz uygulamasına geçirilmelidir (ilaç ve uygulama yolu göz önünde bulundurularak). Ardından doz astım kontrolünün sağlanacağı minimum doza düşürülmelidir. Hastalar tek dozu akşam almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Dozun tutarlı bir biçimde ve her akşam aynı saatte alınması önemlidir

- Günde 200-400 µg budesonid'e gereksinim duyan hastalarda, günde 2 kez aldığı toplam günlük dozu tek doz olarak kullanmak yeterli olabilir. Astımın ağırlaşması durumunda, doz sıklığı tekrar günde 2'ye çıkartılmalı ve budesonid miktarı artırılmalıdır.
- Hafif ile orta şiddetli astımı olan erişkinler (yaşlılar ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar/ergenler de dahil) için inhale kortikosteroidleri daha önce kullanmamış olan hastalarda alışılmış idame tedavisi günde bir kez 200-400 mikrogramdır. Günde 2 kere uygulanan inhale kortikosteroidlerle (budesonid ya da beklometazon dipropionat gibi) hastalığı kontrol altında tutulan hastalarda, günde tek doz uygulaması olarak, 800 mikrogram'a kadar olan doz kullanılabilir.
- Hafif ile orta şiddetli astımı olan 6 ile 12 yaş arası çocuklar için steroid kullanmayan hastalarda ya da günde 2 kere uygulanan inhale kortikosteroidler ile (budesonid ya da beklometazon dipropionat gibi) kontrol altında tutulan hastalarda alışılmış idame tedavisi günde bir kez 200-400 mikrogramdır.

Hastaların inhale edilen daha yeni kortikosteroidlerden günde bir doz uygulanan budesonid easyhaler'e yönlendirilmesine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Özellikle günde tek doz tedavisi gören hastalar, astımlarının kötüleştiği durumda (bronkodilatör kullanım sıklığının artması ya da persistan solunum semptomları gibi) kortikosteroid dozlarını günde iki kez kullanarak artırmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir ve doktorlarıyla mümkün olduğunca çabuk temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Astıma ilişkin akut semptomların hafifletilmesi açısından inhale edilen hızlı etkili bir bronkodilatörün her zaman el altında bulundurulması önemlidir.

Budesonid'in kullanımı sırasında bir dozun kullanılması uygulanması unutulursa, anımsanır anımsanmaz hemen bir doz alınmalı ve daha sonra her zamanki gibi uygulamaya devam edilmelidir. Unutulan dozu kompanse etmek amacı ile kesinlikle ikili doz uygulanmamalıdır.

#### **KOAH:**

- Normal doz genellikle günde 2 kez 1'er (12 mcg / 200 mcg) ya da 2'şer (24 mcg / 400 mcg) inhalasyondur.

- Günlük düzenli doza ek olarak, zorunlu koşullarda ilgili hekimin önerisiyle ek dozlar kullanılabilir. Bununla birlikte formoterol fumarat easyhaler günde 4 inhalasyondan daha fazla kullanılmamalıdır.
- Tek bir kerede ise 2 inhalasyondan daha fazla kullanılmamalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Formoterol fumarat easyhaler'in kullanımı sırasında bir püskürtmenin uygulanması unutulursa, hemen bir püskürtme tatbik edilmeli ve daha sonra her zamanki gibi uygulamaya devam edilmelidir.

Unutulan dozu kompanse etmek amacı ile kesinlikle ikili doz uygulanmamalıdır.

Budesonid easyhaler; inhalasyon yolu ile kullanım içindir. Optimum yanıt elde edebilmek için budesonid easyhaler inhalasyon tozu düzenli olarak kullanılmalıdır.

Terapötik etki, tedavinin başlangıcını takiben birkaç gün içinde ortaya çıkar ve birkaç hafta sonra maksimum düzeyine ulaşır.

Hasta, diğer inhalasyon cihazlarının yerine budesonid easyhaler tedavisine yönlendirildiği taktirde, tedavi kişiye özgü olarak gözden geçirilmelidir.

Bir nceki etkin madde, doz rejimi ve uygulama yöntemi dikkate alınmalıdır.

Hastaya, hastalığın şiddetine ya da kontrol düzeyine uygun bir inhale budesonid başlangıç dozu reçete edilmelidir.

Budesonid easyhaler'in kullanımı kolaydır. Easyhaler yoluyla nefes alındığında, ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, ağız parçası aracılığı ile derin ve güçlü bir nefes alınması önemlidir.

Aşağıdaki verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

### **EASYHALER®'İN KULLANIM ŞEKLİ**

Easyhaler®, çok az miktarda ilacın uygulandığı çok dozlu bir inhalerdir. Easyhaler® yoluyla nefes alındığında, ilaç akciğerlere ulaşır.

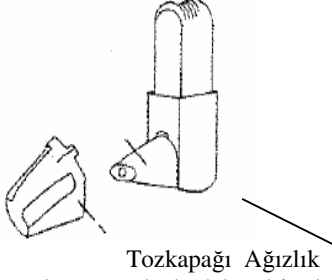
Bu nedenle, ağızlık aracılığı ile derin ve güçlü bir nefes alınması önemlidir.

Easyhaler®'in kullanımı çok kolaydır.

Aşağıdaki verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

1. İnhalerin ambalajdan çıkarılması

Şekil 1

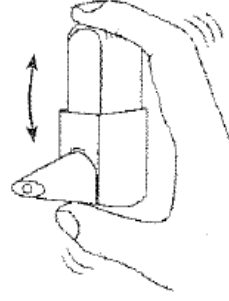


2. Easyhaler'den bir dozun kullanılması:

-Toz kapağını kaldırın.

-Aleti kuvvetli biçimde üç ila beş kez aşağı yukarı çalkalayın (Şekil 2). Bu işlemin amacı tozun gereken akışının sağlandığından ve doğru dozun verilmiş olduğundan emin olmaktır.

-Aleti aşağı yukarı çalkaladığınızdan ve çalkalama sırasında aleti kapatmadığınızdan emin olun.



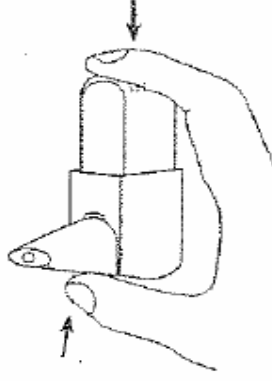
Şekil 2

3. Tıklama:

-Aleti işaret parmağınız ve baş parmağınız arasında kavrayarak dik konumda tutun (Şekil 3).

-Klik sesi duyuncaya kadar sıkıştırın, geriye doğru bir klik sesi daha çıkmasını bekleyin. Bu işlem tozu ağızlık içindeki inhalasyon kanalına serbestler.

- Toz kapağının inhaler üzerinde bulunmadığından emin olun, çünkü bu takdirde, kapatma işlemi gerçekleşmeyecektir.
- İlacı çekmeden hemen önce yalnızca bir kez tıkladığınızdan emin olun. Birden fazla tıkladığınız durumda "inhalerin kullanımıyla ilgili sorunlarınız var ise" başlıklı bölümü inceleyin.
- Tıkladığınız ve ilacı soluduğunuz sırada inhaleri dik konumda tuttuğunuzdan emin olun.



**Şekil 3**

#### 4. Soluma

-Normal soluk verin.

-Ağızlığı ağzınıza, dişlerinizin arasına yerleştirin ve dudaklarınızı ağızlığın etrafında iyice kapatın.

-Güçlü ve derin bir soluk alın (Şekil 4).

-İnhaleleri ağzınızdan çıkarın.

-Soluğunuzu en az 5 saniye tutun, ardından normal soluyun.

- Ağızlığın bütünüyle ağzınızın içinde olduğundan, dolayısıyla dozun dişlerinizin üzerine gitmediğinden emin olun.
- Dudaklarınızla ağızlığın etrafını iyice kapatmış olduğunuzdan emin olun.
- İnhalelerin içine soluk vermediğinizden emin olun. Çünkü bu durumda inhaler tıkanabilir. İnhalelerin içine soluk verdiyseniz ne yapmanız gerektiği konusunda “inhalelerin kullanımıyla ilgili sorunlarınız var ise” başlıklı bölümü inceleyin.

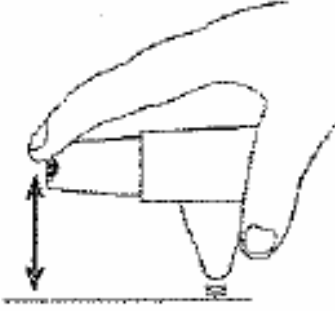


**Şekil 4**

#### 5. İnhalelerin kullanımıyla ilgili sorunlarınız var ise;

-Acele etmeyin. Normal solumak önemlidir. Bir aynanın karşısında birkaç kez deneme yapabilirsiniz.

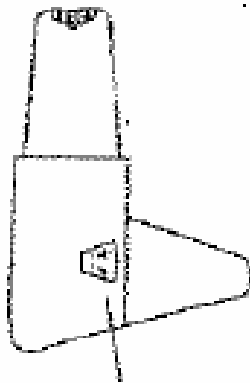
-Kazara tıkladıysanız ya da birden çok kez tıkladıysanız ya da inhalelerin içine soluk verdiyseniz, tozu boşaltmak için ağızlığı bir masanın üzerine ya da avucunuz içine hafifçe vurun (Şekil 6). Bu doğru dozlamayı sağlar. Ardından işleme A,B ve C adımlarıyla yeniden başlayın.



**Şekil 5**

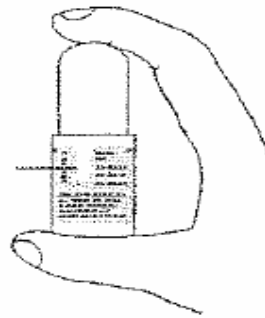
6. Hekiminizin önerisi üzerine ikinci bir püskürtme kullanıyorsanız;  
-A, B ve C adımlarıyla yeniden başlayın (Yeni bir doz için aleti çalkalamanız gerektiğini unutmayın).
7. İnhaleri kullandıktan sonra;  
-Toz kapağını tekrar ağızlığın üzerine yerleştirin.
8. Easyhaler'in temizlenmesi  
-Easyhaler®'in ağızlığını, en azından haftada bir kez kuru bir bezle temizleyin.  
Su kullanmayın çünkü: Easyhaler'in® içindeki toz neme duyarlıdır.
9. Eski easyhaler'in yenisiyle değiştirilmesi  
-Easyhaler'in üzerinde kaç doz kaldığını gösteren bir sayaç bulunmaktadır (Şekil 6). Her beş etkinleştirmenin ardından sayaç döner. Rakamlar kırmızıya geldiğinde geriye 20 doz kalmış demektir. Elinizde yenisi mevcut değilse, yeni bir reçete için hekiminize başvurun. Sayaç 0'a geldiğinde, her ne kadar inhalerin arka kısmındaki pencereden belli bir miktar tozun varlığını görebiliyorsanız da eski easyhaleri yenisiyle değiştirmeniz gerekmektedir (Şekil 7).  
-Yeni inhaleri torbasından çıkarın, toz kapağını kapatın.  
-Artık yeni inhalerinizi kullanabilirsiniz. Daha ayrıntılı bilgi için Kullanım Şekli ve Dozu bölümünü gözden geçirin.

**Şekil 6**



Sayaç

**Şekil 7**



## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Formoterol fumarat easyhaler:

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda, önerilen normal dozlarda kullanıldığında, doz ayarlaması gerekmemekle birlikte bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaş altında çocuklarda kullanımına ait bilgi mevcut değildir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, önerilen normal dozlarda kullanıldığında, doz ayarlaması gerekmez.

Budesonid easyhaler için:

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda, önerilen normal dozlarda kullanıldığında, doz ayarlaması gerekmemekle birlikte bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaş altında çocuklarda kullanımına ait bilgi mevcut değildir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda, önerilen normal dozlarda kullanıldığında, doz ayarlaması gerekmez.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

Ürünün bileşiminde bulunan formoterol ya da budesonid'den herhangi birine veya laktoza aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanımı kontrendikedir.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**İnhaler steoridin kombine edildiği ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir. KOAH'da yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin yeterli klinik kanıt yoktur.**

**Astımlı hastalarda kutu içinde bulunan iki ayrı ilaç doktorun önerisi doğrultusunda mutlaka birlikte kullanılmalıdır. Sadece bir ilacın kullanımı tedavide eksiklik ve yetersizlik yaratabilir.**

Formoterol fumarat easyhaler

**Uzun etkili beta<sub>2</sub>-agonist ilaçlar astıma bağlı ölüm riskini arttırabilir. Bu nedenle, astım hastalığı tedavisinde, kullanılan diğer ilaçlar(düşük veya orta doz inhale kortikosteroidler) hastalığınızı kontrol altına alamadığı takdirde formoterol fumarat easyhaler ek tedavi olarak kullanılmalı veya hastalığın ciddiyeti iki idame tedavinin başlamasını destekliyorsa formoterol fumarat easyhaler tedaviye dahil edilmelidir.**



Uzun etkili beta-agonist preparatlarına bağı olarak nadiren ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir. COMBİPACK EASYHALER astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez. Uzun etkili beta-agonistler astım semptom kontrolü 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 pediatrik 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.

Antienflamatuvar tedavi: Düzenli beta2-agonist tedavisine ihtiyaç duyan astım hastaları, düzenli ve yeterli dozda inhale edilen bir antienflamatuvar ajan (örneğin; kortikosteroidler ve/veya sodyum kromoglikat) ya da oral kortikosteroid kullanılmalıdır. Formoterol fumarat easyhaler yalnızca uzun etkili düzenli bronkodilatör tedavi gerektiren hastalarda kullanılmalı, akut astım atağı olgularında kısa etkili beta2-agonistlere alternatif olarak kullanılmamalıdır. Formoterol fumarat easyhaler'in reçete edildiği her olguda, hastalar, kullandıkları antienflamatuvar tedavinin yeterliliği açısından değerlendirilmelidir.

Hastalara, formoterol fumarat easyhaler kullanmaya başladıktan sonra, semptomları düzelse bile, antienflamatuvar ilaç tedavisine bir değişiklik yapmadan devam etmeleri gerektiği hatırlatılmalıdır. Semptomlar devam ediyorsa ya da semptomların kontrol edilmesi açısından formoterol fumarat easyhaler doz sayısının artırılmasına gerek duyuluyorsa bu, hastanın durumunun kötüye gittiğine işaret edebilir ve bir hekim tarafından astım tedavisinin yeniden belirlenmesi zorunlu olabilir. Tedavi, hastalığın alevlendiği dönemde başlatılmamalıdır. Akut astım atağı durumunda kısa etkili bir beta2-agonist kullanılmalıdır.

Eşlik eden şartlar: Hastanın formoterol fumarat easyhaler kullandığı koşulda dozaj limitleri dikkatle izlenmelidir:

Aşağıdaki koşulların var olabileceği durumlarda, formoterol fumarat easyhaler kullanan hastalarda son derece dikkatli olunmalı, hastalar denetlenmeli ve doz limitleri göz ardı edilmemelidir:

Ciddi hipertansiyon, ciddi kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler, özellikle üçüncü derece artrioventriküler blok, idyopatik subvalvular aortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, tirotoksikoz, feokromositoma, anevrizma, bilinen ya da şüphe edilen QT intervali uzaması ( $QTc > 0.44$  sn) ve QT intervalini etkileyen ilaçlarla tedavi gören hastalar. Formoterol, kendisi, QT intervalinin uzamasına neden olabilir.

Daha önceden bilinen kalp sorunları olan hastalarda teofilin ve formoterol eşzamanlı kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Beta2-agonistlerin hiperglisemik etkisine bağı olarak, diyabetli hastalarda ilave kan glukoz kontrolleri önerilmektedir.

Hipokalemi: Beta2-agonist tedavisi potansiyel olarak ciddi hipokalemiye neden olabilir. Şiddetli akut astım tedavisinde, beta2-agonistleriyle ilişkili hipokalemi riski, hipoksi nedeniyle artabileceğinden özellikle dikkatli olunmalıdır. Ksantin türevleri, steroidler ve diüretiklerle eşzamanlı tedavi, hipokalemi riskini artırabilir. Bu durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Paradoksikal bronkospazm: Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksikal bronkospazm olasılığı akılda bulundurulmalıdır. Benzeri bir durumda formoterol fumarat easyhaler uygulaması hemen kesilmeli ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Formoterol fumarat easyhaler çok düşük miktarda laktoz (yaklaşık 8mg) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### Budesonid easyhaler

Budesonid easyhaler, akut dispne ya da status asthmaticus tedavisinde endike değildir. Bu durumlarda rutin spesifik tedavi uygulanmalıdır.

Hastalar, budesonid easyhaler inhalasyon tozunun profilaktik bir tedavi olduğu, bu nedenle optimum yarar elde edebilmek için hastalık asemptomatik seyrettiğinde bile, ilacın düzenli kullanılması ve tedavinin bir anda kesilmemesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler.

Oral kortikosteroid kullanan hastaların inhale kortikosteroid tedavisine geçişleri ve tedavinin bundan sonraki yönetimi özel dikkat gerektirmektedir. Sistemik kortikosteroid tedavisinin idame dozuna ilave olarak günde iki doz uygulamasıyla yüksek dozda inhale kortikosteroid tedavisine başlamadan önce hastaların stabil bir durumda olmaları gerekmektedir. Yaklaşık 10 gün sonra, uygulanan günlük doz aşamalı olarak azaltılarak (örneğin prednizolon ya da eşdeğer bir ilacın dozu her ay 2.5 mg azaltılır) sistemik kortikosteroid tedavisi olası en düşük düzeye geri çekilmeye başlanır. Böylece oral kortikosteroid kullanımını, tamamen inhale kortikosteroidlere çevirmek mümkün olabilir.

Tedavisi değiştirilen hastalardan adrenokortikal fonksiyonları zayıflamış olanlara strese maruz kaldıkları dönemlerde (cerrahi müdahale, enfeksiyon ya da astım ataklarının kötüleşmesi gibi) takviye sistemik kortikosteroidler vermek gerekebilir. Bu durum inhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi görmüş hastalar için de geçerlidir. Hastalarda klinik olarak anlamlı adrenal baskılanmayla sonuçlanabilecek ve stres dönemlerinde sistemik kortikosteroid takviyesi gerektirebilecek adrenokortikal fonksiyon kaybı da olabilir.

Oral tedaviden inhale budesonid tedavisine geçiş döneminde, sistemik glukokortikoid tedavisiyle baskılanmış olan semptomlar (alerjik rinit, egzema, kas ve eklem ağrısı gibi) yeniden ortaya çıkabilir. Bu durumlarda spesifik tedaviler eşzamanlı uygulanmalıdır.

Sistemik kortikosteroid tedavisinin kesildiği dönemde, bazı hastalar idame tedavisine ya da solunum fonksiyonunun iyileşmesine rağmen kendilerini kötü hissedebilirler. Bu hastalar, klinik açıdan karşıt belirtiler bulunmadığı sürece (adrenal yetmezliği gösteren belirtiler), inhale budesonid tedavisinin sürdürülmesi ve oral kortikosteroidlerin azaltılması sürecinin gerekliliği konusunda cesaretlendirilmelidirler.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu üzere, budesonid easyhaler kullanımını sırasında paradoksik bronkospazm oluşabilir ve bu durum kendini ilacın kullanımından sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında artış şeklinde kendini gösterebilir. Paradoksik bronkospazm, hızlı etkili inhale bronkodilatöre çabuk yanıt verir, bu nedenle zaman kaybetmeden tedavi edilmelidir. Budesonid uygulaması hemen kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekiyorsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

İyi izlenen bir tedaviye rağmen akut dispne nöbetinin gözlemlendiği durumda hızlı etkili inhale bronkodilatör kullanılmalı ve hastanın tıbbi olarak yeniden değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. İn hale kortikosteroidlerin maksimum dozda uygulanmasına rağmen astım semptomları yeterince kontrol edilemiyorsa, hastalara kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi başlamak gerekebilir. Böyle bir durumda inhale kortikosteroid tedavisini sistemik tedaviyle birlikte sürdürmek gerekmektedir.

İnhale kortikosteroidlerin, özellikle uzun süreli yüksek doz tedavilerinde sistemik etkileri ortaya çıkabilir. Bu etkilerin gözlenme olasılığı oral kortikosteroid kullanımındaki olasılıktan daha düşüktür. Olası sistemik etkiler arasında; adrenal baskılanma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom sayılabilir. Bu nedenle, inhale kortikosteroid dozunun astımın etkin kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmesi çok önemlidir.

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyümenin yavaşladığı durumda, inhale kortikosteroid dozunun, eğer mümkünse, astımın etkin kontrolünün sağlandığı en düşük doza düşürülmesi amacıyla tedavi yeniden gözden geçirilmelidir. Ayrıca hastanın çocuk doktoru bir solunum yolları uzmanına yönlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun dönemli sistemik kortikosteroid tedavisi nedeniyle oral kortikosteroidlere bağımlı hale gelen hastalar adrenal fonksiyon yetmezliğinin etkilerini deneyimlemektedir. Bu durumun düzelmesi oral kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden sonra belli bir süre gerektirebilir ve bunun sonucu olarak oral steroide bağımlı olup budesonide aktarılan hastalar adrenokortikal fonksiyon yetmezliği açısından belli bir süre daha risk altında olabilirler. Bu koşullarda, Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) fonksiyonlar düzenli olarak izlenmelidir.

Oral kandidiyaz ve ses kısılması riskini azaltmak bakımından hastalar, her inhale kortikosteroid uygulamasından sonra ağızlarını çalkalamaları ya da dişlerini fırçalamaları konusunda uyarılmalıdırlar. Oral kandidiyaz, inhale budesonid tedavisini kesmeye gerek kalmadan lokal antimikotik tedavi ile hızla kontrol altına alınabilir.

Klinik astım semptomlarının alevlenmesi, akut bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olabilir ve bu durum uygun antibiyotik tedavisini gerektirebilir. Bu hastalarda inhale budesonid dozunun artırılması ve kısa dönemli oral kortikosteroid kullanımı gerekli olabilir. Hızlı etkili bir inhale bronkodilatör, akut astım semptomlarını hafifletmek açısından “kurtarıcı” ilaç olarak kullanılmalıdır.

Aktif ve latent akciğer tüberkülozu olan hastalarda budesonid easyhaler tedavisine başlanmadan önce hastalarda yeterli bakım ve spesifik terapötik kontrol sağlanmış olmalıdır. Benzer şekilde solunum yollarında fungal, viral ya da diğer enfeksiyonları olan hastalar da yakın gözlem ve özel bakım gerektirmektedir.

Bu hastalar yalnızca söz konusu enfeksiyonlara yönelik yeterli tedavi görüyorlarsa budesonid easyhaler kullanmalıdırlar.

Solunum yollarında aşırı mukoz sekresyonu olan hastalarda kısa dönemli oral kortikosteroid tedavisi gerekli görülebilir.

Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, inhale budesonid tedavisi eliminasyon hızında azalmaya ve dolayısıyla ilacın sistemik varlığında artışa neden olabilir. Buna bağlı olarak olası sistemik etkiler oluşabilir. Bu nedenle söz konusu hastalarda hipotalamik pitüiter adrenokortikal (HPA) fonksiyonlar düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Ketokonazol ya da diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (Bakınız bölüm 4.5). Eğer böyle bir uygulama olası değilse, etkileşen ilaçların uygulaması arasındaki zaman aralığı olabildiğince uzun olmalıdır.

Budesonid easyhaler çok düşük miktarda laktoz içermektedir (yaklaşık 8 mg). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği yada glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Formoterol fumarat easyhaler

Kinidin, dizopiramid, prokainamid, fenotiazinler, antihistaminikler ve trisiklik antidepressanlar gibi ilaçlar QT intervalinin uzamasıyla ve artan ventriküler aritmi riski ile ilişkili olabilir. Ayrıca levodopa, levotiroksin, oksitosin ve alkol; beta2-agonistlerine yönelik kardiyak toleransı zayıflatabilir.

Diğer semptomimetik maddelerle eşzamanlı kullanım, formoterol fumarat easyhaler'in istenmeyen etkilerini tetikleyebilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri ya da trisiklik antidepressanlarla tedavi edilen hastalarda formoterol fumarat easyhaler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Çünkü beta2-agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri artabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretiklerle birlikte tedavi beta2-agonistlerin olası hipokalemi etkilerini kuvvetlendirebilir. Hipokalemi, dijital tedavisi gören hastalarda kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir (bakınız bölüm 4.4).

Formoterol fumarat easyhaler tedavisi sırasında, halojenli hidrokarbonlarla anestezi uygulanan hastalarda, aritmi riski artar.

Beta-blokerler, formoterol fumarat easyhaler'in etkisini zayıflatabilir ya da antagonize edebilir. Dolayısıyla beta-blokerlerin (göz damlaları da dahil) kullanımına ilişkin zorlayıcı nedenler mevcut değilse, formoterol fumarat easyhaler bu ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

##### Budesonid easyhaler

Budesonidin metabolik dönüşümü, CYP3A4 enzimi aracılığı ile metabolize edilen maddeler (itronazol, ketokonazol ritonavir, nelfinavir, siklosporin, etinilestradiol ve troleandomisin

gibi) tarafından engellenir. Söz konusu CYP3A4 inhibitörü maddeler ile eşzamanlı uygulanması, budesonidin plazma düzeylerini artırabilir. Bu durum kısa dönemli bir tedavi için (1-2 hafta) klinik olarak önemli değildir ancak uzun dönemli tedavilerde göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaş altında çocuklarda kullanımına ait bilgi mevcut değildir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

Formoterol fumarat easyhaler:

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda özel bir önlem gerekmemektedir.

Yapılan hayvan çalışmaları ilacın teratojenik etkiye sahip olmadığı saptanmıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

COMBİPACK EASYHALER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Başka ilaçlarda olduğu gibi, ilacın hamilelik sırasındaki kullanımı, sadece beklenen yararın fetüs üzerindeki riskten yüksek olduğu koşulda göz önünde bulundurulmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Formoterolün'ün insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da COMBİPACK EASYHALER tedavisinin durdurulup durdurulamayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve COMBİPACK EASYHALER tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Ratlara oral olarak uygulanan 3 mg/kg dozundaki formoterol (mg/m<sup>2</sup> baz alınarak önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 1200 katı) herhangi bir bozulmaya yol açmadı.

## Budesonid easyhaler:

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda özel bir önlem gerekmemektedir.

İlacı kullanan hamilelerden edinilen bilgiler doğrultusunda inhalasyon yolu ile alınan budesonidin teratojenik riski arttırmadığı saptanmıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

COMBİPACK EASYHALER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Başka ilaçlarda olduğu gibi, ilacın hamilelik sırasındaki kullanımı, sadece beklenen yararın fetüs üzerindeki riskten yüksek olduğu koşulda göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Budesonid'in insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da COMBİPACK EASYHALER tedavisinin durdurulup durdurulamayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve COMBİPACK EASYHALER tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Ratlara subkutan olarak uygulanan 80 mcg/kg dozundaki budesonid fertilite üzerine herhangi bir etki oluşturmamıştır.

### **4.7. Araç ve makina kullanma yeteneği üzerindeki etkiler**

Yeterli veri bulunmamakla birlikte COMBİPACK EASYHALER araba ve makine kullanma becerisini etkilemesi beklenmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler:**

#### Formoterol fumarat easyhaler

Formoterol fumarat easyhaler bazı kişilerde çeşitli yan etkilere neden olabilir. Söz konusu yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavi sırasında ortadan kaybolur.

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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 ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Bilinmiyor: Hiperkalemi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Ajitasyon, sersemlik hissi, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın: Palpitasyon,

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller

Çok seyrek: Angina pectoris, QT intervalinin uzaması

### **Vasküler hastalıkları**

Çok seyrek: Kan basıncındaki değişiklikler

### **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Bronkospazmın şiddetlenmesi, paradoksik bronkospasm, orofaringeal iritasyon

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok seyrek: Tat alma bozuklukları, bulantı

### **Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Titreme

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok seyrek: Şiddetli hipotansiyon; anjiyoödem, ürtiker, , prurit, ekzantem, periferik ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları, titreme

Beta 2-agonistler ile tedavi; insülin, serbest yağ asidi, gliserol ve keton cisimciklerinin kan düzeylerinin artmasıyla sonuçlanabilir.

### **Budesonid easyhaler**

Budesonid easyhaler bazı kişilerde çeşitli yan etkilere neden olabilir.

Söz konusu yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavi sırasında ortadan kaybolur.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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 ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Orofaringeal kandidiyazis

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktik şok

**Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Hipokortisizm, hiperkortisizm

Çok seyrek: Adrenal baskılanma

**Psikiyatrik hastalıkları**

Seyrek: Depresyon, agresif reaksiyonlar, huzursuzluk, endişe, psikoz, çocuklarda davranış değişiklikleri, yerinde duramama, motor aktivitede artış

Çok seyrek: Sinirlilik

**Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Katarakt, glokom

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Ses kısıklığı, öksürük, boğazda irritasyon

Seyrek: Bronkospazm

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Yutma güçlüğü

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, ürtiker, kaşıntı, dermatit, eritem, anjiyoödem

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Büyüme geriliği

Çok seyrek: Kemik yoğunluğunda azalma

İnhale budesonid tedavisi orofarenkste kandida enfeksiyonuna neden olabilir. Elde edilen deneyimler, kandida enfeksiyonun görülme sıklığının, inhalasyon öğünlerden önce yapıldığında ve/veya inhalasyondan sonra ağız çalkalandığında daha düşük olduğunu göstermektedir. Çoğu olguda bu durum, inhale budesonid tedavisinin kesilmesini gerektirmeksizin topikal antifungal tedaviye yanıt vermektedir.

İnhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri, özellikle uzun dönemli yüksek doz tedavilerinde ortaya çıkabilir. Bu etkiler; adrenal baskılanma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom ile enfeksiyonlara duyarlılıktır. Strese uyum sağlama becerisi de zayıflayabilir. Buna karşın tanımlanan sistemik etkiler inhale budesonidden çok oral kortikosteroid kullanımında görülmektedir.

Üründeki yardımcı madde olan laktoz düşük miktarda süt proteinleri içermektedir ve bu nedenle alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi****Formoterol fumarat easyhaler**

Doz aşımına ilişkin günümüze dek ulaşan herhangi bir klinik deneyim söz konusu değildir. Formoterol fumarat easyhaler'e ait olası aşırı doz durumunda, beta2-agonistlerin bulantı, kusma, baş ağrısı, titreme, somnolans, palpasyon, taşikardi, ventriküler aritmi, metabolik asidoz, hipokalemi, hiperglisemi gibi özgün yan etkilerinin görülmesi beklenir.



Doz aşımı durumunda tedavi, destekleyici ve semptomatik olmalı, ciddi olgular hastaneye yönlendirilmelidir.

Kardiyoselektif beta-blokerlerin kullanımı göz önünde bulundurulabilir, ancak beta-bloker türü ilaçlar bronkospazmı tetikledikleri için son derece dikkatli olunmalıdır.

Serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

### Budesonid easyhaler

Budesonidin akut toksisitesi düşüktür. Yüksek dozlarda kronik kullanım, enfeksiyona duyarlılıkta artış ve Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) fonksiyonların baskılanması gibi etkilere neden olabilir. Adrenal korteks atrofisi ortaya çıkabilir, strese uyum sağlama becerisi zayıflayabilir.

Akut doz aşımı olgularında, hiçbir özel acil önlem gerekli görülmez. Astımı kontrol altında tutmak amacıyla inhale budesonid tedavisi önerilen dozlarda devam etmelidir. HPA fonksiyonları birkaç gün içinde normale döner.

Stres koşullarında önlem olarak kortikosteroid uygulaması gerekli olabilir (yüksek doz hidrokortizon gibi). Adrenokortikal atrofisi olan hastalar steroid bağımlısı olarak kabul edilirler. Bu nedenle durumları stabilize edilinceye kadar bu hastalara sistemik olarak yeterli düzeyde idame kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grubu: Obstrüktif akciğer hastalıklarında kullanılan ilaçlar

ATC Kodu: R03AK07

### Formoterol fumarat easyhaler

Formoterol fumarat, bronş düz kaslarında gevşeme sağlayan uzun etkili selektif bir beta2-adrenerjik reseptör agonistidir. Geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronkodilatör etki gösterir. Bu etki inhalasyonu takiben hızla (1 - 3 dakika) başlar ve tek dozdan sonra yaklaşık 12 saat süreyle devam eder.

Formoterol'ün farmakolojik etkileri kısmen beta2-adrenerjik reseptörleri aracılığıyla adenozin trifosfatın (ATP), siklik adenozin monofosfata (siklik AMP = cAMP) dönüşümünü kataliz eden adenil siklaz enziminin stimülasyonuna bağlanır. Siklik AMP düzeylerinin artışı bronş düz kaslarının gevşemesini sağlar ve enflamatuvar hücrelerden özellikle mast hücrelerinden erken aşırı duyarlılık mediatörlerinin salıverilmesini önler.

Formoterol, pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden lökotrienlerin ve histaminin salınmasını inhibe eder.

İnsanda inhale edilen alerjenlerin, egzersizin, soğuk hava ya da metakolinin neden olduğu bronkospazmı önlemede formoterolün etkili olduğu gösterilmiştir.

### Budesonid easyhaler

Budesonid halojen içermeyen bir kortikosteroiddir. Topikal olarak uygulandığında, solunum yolu mukozası üzerinde antienflamatuvar etkisi vardır.

Budesonid inhalasyonunu takiben astım kontrolündeki iyileşme tedavi başladıktan sonraki 24 saat içinde kendini gösterir, buna karşın maksimum etki birkaç haftalık sürekli tedavi sonrasında gözlenir.

Astım olgularında kortikosteroidlerin enflamasyon süreci üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Budesonidin, alerjik ve alerjik olmayan solunum yolu enflamasyonlarında rol oynayan çeşitli hücre tipleri (eozinofiller, makrofajlar, mast hücreleri, lenfositler ve nötrofiller gibi) ve mediyatörler (sitokinler, lökotrienler, eikozanoidler ve histamin) üzerinde çok çeşitli baskılayıcı etki oluşturduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin bu etkileri astım sürecindeki terapötik etkinliklerine katkı sağlamaktadır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

#### Formoterol fumarat easyhaler

Bu tür inhalelerden uygulanan diğer ilaçlarda olduğu gibi, formoterolün yaklaşık %80'i yutulacak ve gastrointestinal sistemden emilecektir. Bu bağlamda oral formoterol uygulamasına ilişkin farmakokinetik özellikler inhalasyon tozu için de geçerlidir.

Tedavi dozunun üzerindeki dozlarda (120 mikrogram) maksimum plazma konsantrasyonu, formoterol inhalasyonunu izleyen 5. dakikada gözlenmiştir. 300 mikrograma kadarki oral dozlar 0.5 - 1 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve formoterol değişikliğe uğramadan sabit kalmaktadır.

Formoterolün oral yoldan 40 - 160 mikrogramlık günlük tekrarlanan dozları, ilacın vücutta birikimine neden olmamıştır. 12 - 96 mikrogram uygulamasını takiben maksimum atılım hızına inhalasyon sonrası 1 - 2 saat içinde ulaşılmıştır.

Formoterol ve/veya (R,R)- ve (S,S)-enantiyomerlerinin kümülatif üriner atılımını inceleyen çalışmalar, kuru toz (12-96 mikrogram) ya da aerosol formülasyonların (12-96 mikrogram) inhalasyonunun ardından emilimin dozla doğrusal bir artış sergilediğini ortaya koymuştur.

#### Budesonid easyhaler

Bu easyhalerin etkinliği, ana etkin madde olan ve iki epimerin (22R ve 22S) karışımı olarak sunulan budesonid ile ilişkilidir. Glukokortikoid reseptör afinitesi çalışmalarında, 22R formu 22S epimerinden iki kat daha etkin bulunmuştur. Budesonidin bu iki formu birbirine dönüşebilen özellikte değildir. Terminal yarı ömür her iki epimer için de aynıdır (2-3 saat). Astım hastalarında, Easyhaler'den inhale edilen budesonid dozunun yaklaşık %15-25'i (%25-%30) akciğerlere ulaşmaktadır. İnhal edilen dozun çok büyük bir kısmı orofarenkste tutulur ve eğer ağız çalkalanmazsa yutulur.

Budesonidin oral uygulamasından sonra doruk plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat içinde ulaşılır, mutlak sistemik biyoyararlanım %6-13'tür. Diğer taraftan inhalasyondan sonra plazma doruk konsantrasyonlarına yaklaşık 30 dakika içinde ulaşılır. Akciğerlere ulaşan budesonidin büyük bir kısmı sistemik olarak emilir.

## Dağılım:

### Formoterol fumarat easyhaler

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür (%34 oranında başlıca albümine bağlanır). Terapötik dozlarla ulaşılan konsantrasyon aralığında bağlanma bölgelerinin saturasyonu söz konusu değildir.

### Budesonid easyhaler

Budesonid emilimi takiben vücutta geniş ölçüde dağılır ve plazma proteinlerine %85-95 oranında bağlanır.

## Biyotransformasyon:

### Formoterol fumarat easyhaler

Foryxa doğrudan glukuronidasyon ile metabozile olur, bu süreci bir başka yol olan O-demetilasyon ve ardından glukuronidasyon izler. Birden çok sitokrom P450 izoenzimi (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP2A6) formoterolün O-demetilasyonunda rol oynar. Formoterol terapötik konsantrasyonlarda, CYP450 enzimlerini inhibe etmez. Tek doz ve tekrarlanan doz uygulamalarını takiben formoterol kinetikleri benzerdir; bu bulgu oto-indüksiyonun ya da metabolizma inhibisyonunun bulunmadığını göstermektedir.

### Budesonid easyhaler

Budesonid başlıca metabolizma yoluyla elimine edilir. Budesonid sitokrom P4503A4 aracılığıyla karaciğerde hızlı ve yoğun bir biçimde iki önemli metabolitine dönüşür. Bu metabolitlerin *in vitro* glukokortikoid etkinliği ana bileşiğinkinden %1 oranında daha düşüktür. İnsan akciğerinde ve serum preparatlarında ihmal edilebilir düzeyde metabolik inaktivasyon gözlemlenmiştir.

## Eliminasyon:

### Formoterol fumarat easyhaler

Formoterolün dolaşımdan eliminasyonunun polifazik olduğu düşünülmektedir. Belirgin plazma eliminasyon yarı ömrü göz önünde bulundurulmuş zaman aralığıyla ilişkilidir. Oral uygulamayı takiben 6., 8. ya da 12. saatlerde ölçülen plazma ya da kan konsantrasyonları temel alındığında, yaklaşık 2 - 3 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü belirlenmiştir. İnhalasyondan 3 ila 16 saat sonra belirlenen idrarla atılım oranları dikkate alındığında ise, yaklaşık 5 saatlik bir yarılanma ömrü hesaplanmıştır.

Oral yoldan alınan tek doz 80 mcg formoterolün, %59 - 62'si idrarda, %32 - 34'ü ise dışkıda saptanmıştır. Formoterolün renal klerensi 150 ml/dakikadır.

### Budesonid easyhaler

Budesonid idrar ve dışkı yoluyla, konjuge ve non-konjuge metabolitler şeklinde atılır.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

#### Formoterol fumarat easyhaler

Formoterol fumarat'ın doğrusal veya doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

#### Budesonid easyhaler

Budesonid'in doğrusal veya doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Budesonid easyhaler

Karaciğer hastalığı olan kişilerde budesonid'in vücutta kalış süresi uzayabilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü, erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda belirgin biçimde daha düşüktür.

#### Formoterol fumarat easyhaler

Bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### Formoterol fumarat easyhaler

Konvansiyonel güvenilirlik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları temel alındığında, prelinik veriler ilacın insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermektedir.

#### Budesonid easyhaler

Hayvan çalışmalarında budesonidle gözlenen toksisite, abartılmış farmakolojik etkinlikle ilişkilendirilmiştir.

Alışılmış genotoksosite testlerinde budesonidle ilişkili hiçbir genotoksik etki gözlemlenmemiştir.

Hayvan üreme çalışmalarında, budesonid gibi glukokortikoidlerin malformasyonları (yarı damak, iskeletsel malformasyonlar) tetiklediği gösterilmiştir. Benzer etkilerin insanlarda terapötik dozlarda ortaya çıkması olası değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

Açtıktan 4 ay sonra EASYHALER®'i yenisiyle değiştirin. Anımsamanıza kolaylık olması açısından açtığımız tarihi not edin.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Laminat torba içinde saklandığında, hiçbir özel saklama koşulu söz konusu değildir.

Laminat torbanın açılmasından sonra EASYHALER®'i 25°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda saklamayın, nemsiz bir ortamda tutun.

Kullandığımız EASYHALER® nem aldıysa yenisiyle değiştirmeniz gerekecektir.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

İnhaler cihazı farklı cins plastikten yapılmış yedi kısımdan ve çelik bir yaydan oluşmaktadır.

1 adet formoterol easyhaler ve 1 adet budesonid easyhaler içermektedir.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ABDİ İBRAHİM İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi  
Eski Büyükdere Cad. No.4 34467 Maslak / Sarıyer / İSTANBUL  
Tel: (0212) 366 8400  
Fax: (0212) 286 1037

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

128/23

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 23.06.2009  
Ruhsat Yenileme Tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-