

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESPİDAY 4,5/80 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etkin madde: Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz) : 4,5 mcg formoterol fumarat dihidrat ve 80 mcg budesonid içerir.

Yardımcı madde: Laktoz 12,9155 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon için toz içeren blister

Blisterlenebilen alu folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RESPİDAY 4,5/80 mcg doz, astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. RESPİDAY 4,5/80 mcg doz şiddetli astımı olan hastalar için uygun değildir.

RESPİDAY 4,5/80 mcg doz, 6-12 yaş grubundaki çocuklar için uygundur.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Doz, semptomların efektif kontrolünün idame ettirildiği en düşük değere titre edilmelidir. Hastalar hekimleri tarafından, en uygun RESPİDAY dozunu kullanmaları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidirler. Önerilen en düşük doz ile kontrol altına alındığında, bir sonraki adım tek başına inhale steroid tedavisinin denenmesini içerebilir.

RESPİDAY için iki tedavi yaklaşımı söz konusudur:

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

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

A. RESPİDAY idame tedavisi:

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

Önerilen dozlar:

Erişkinler (18 yaş ve üzeri): Günde iki kez 1-2 inhalasyon. Bazı hastalar için, günde toplam iki kez 4 inhalasyon dozunu aşmamak üzere daha yüksek doz kullanılması gerekebilir.

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

Çocuklar (6 yaş ve üzeri): Günde iki kez iki inhalasyon

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

Ayrıca bir hızlı etki eden bronkodilatör kullanımının artması, altta yatan bir kötüleşme olduğunu göstermektedir ve astım tedavisinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

6 yaşından küçük çocuklar:

RESPİDAY'in 6 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

B. RESPİDAY idame ve semptom giderici tedavi:

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

RESPİDAY'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı özellikle aşağıdaki durumlarda dikkate alınmalıdır:

- Yetersiz astım kontrolü ve sık sık semptom giderici tedavi ihtiyacı
- Tıbbi müdahale gerektiren geçmişe yönelik astım alevlenmeleri

Gerekli durumlarda çok sayıda ve sık RESPİDAY alan hastalarda, doza bağımlı advers etkiler açısından yakın takibe ihtiyaç vardır.

Önerilen dozlar:

Erişkinler (18 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.**

18 yaşın altındaki adolesanlar ve çocuklar: Çocuklar ve adolesanlar için RESPİDAY'ın idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımını önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

RESPİDAY, ağız yoluyla inhalasyon şeklinde kullanılır. İnhalasyondan sonra ağız su ile durulanmalıdır.

İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

İnhalasyon cihazının kullanımını doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazı'nın üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazı'nı kullanmak kolaydır. İlaç alacağımız zaman yapacaklarımız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

RESPİDAY İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda İnhalasyon cihazını korur.

1.Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazının ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2.İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız-asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, İnhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşca nefes veriniz.

3.Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir sabit dozlu kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da RESPİDAY'in önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon gerektiğinde doktoruna başvurmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Astımın ani ve giderek kötüleşmesi hayatı tehdit eden bir durumdur, hasta acil olarak doktor kontrolüne alınmalıdır. Bu durumda kortikosteroid tedavisinin artırılması örneğin oral yoldan bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi uygundur.

Hastalara kurtarıcı inhaler olarak RESPİDAY'i (RESPİDAY idame ve semptom giderici tedavi kullanan hastalar için) veya başka hızlı etki eden bronkodilatatör ilaçlarını (sadece idame tedavide RESPİDAY kullanan tüm hastalar) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, semptomlar olmasa bile RESPİDAY idame dozunu doktorun önerdiği şekilde kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. RESPİDAY'in profilaktik kullanımı (örneğin egzersizden önce) henüz araştırılmamıştır. Astım semptomlarına karşılık RESPİDAY'in semptom giderici dozları alınmalıdır, fakat bu dozlar, örneğin egzersizden önce, düzenli profilaktik kullanım amaçlı değildir. Bu tür bir amaç için başka bir hızlı etki eden bronkodilatör kullanılmalıdır.

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

İlaç başladıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir. RESPİDAY ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan RESPİDAY ile

tedaviye devam etmesi, fakat RESPİDAY'e başlandıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamazsa veya kötüleşirse, tıbbi destek alması istenmelidir.

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermekte ani bir artış ile birlikte paradoksikal bronkospazm görülebilir. Bu durumda RESPİDAY ile tedavi kesilmelidir; tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir.

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhalasyon yoluyla herhangi bir kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler: Cushing's sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal yetmezlik, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak çeşitli psikolojik veya psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyonu kapsayan davranışsal etkiler (özellikle çocuklarda) ile çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliğidir.

Uzun süre inhalasyon yoluyla kortikosteroid alan çocukların büyümeleri doktor tarafından izlenmelidir. Büyüme yavaşlarsa, inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidin dozunun 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, inhalasyon yoluyla steroid kullanan çocukların ve adolesanların büyük çoğunluğunun sonunda yetişkin boy hedeflerine ulaştığını göstermektedir. Ancak, başlangıçta, büyümede az ve geçici olarak bir gerileme (yaklaşık 1 cm) görülmüştür. Bu durum genellikle tedavinin ilk bir yılı içinde görülür.

İnhalasyon yoluyla kullanılan budesonid ile yapılan uzun süreli çalışmalar çocuklarda günlük ortalama 400 mcg (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mcg (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. RESPİDAY'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğinin belirtileri varsa, böyle hastalar RESPİDAY tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroid tedavisinden inhalasyon tedavisine geçen hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Geçmişte acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüş olan ya da uzun süre yüksek dozda inhalasyon yoluyla steroid kullanmış hastalar da risk altında olabilir. Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler ile uzun süreli, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarla tedavi, klinik açıdan önemli adrenal baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlar gibi stres durumlarında veya elektif operasyon uygulanan dönemlerde ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut

adrenal kriz sırasında görülebilecek belirti ve işaretler kısmen belirsiz olabilir, ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç seviyesinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemi kapsayabilir.

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

Hastalara, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltması için idame dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir. Pamukçuk oluşması durumunda, ihtiyaç halinde kullanılan inhalasyonun ardından ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

RESPİDAY ile itrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, RESPİDAY idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

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

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

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

Yüksek dozda beta₂-agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. β₂-agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkiyi artıran diğer ilaçlarla birlikte kullanılması, β₂-agonistlerin olası hipokalemik etkisini artırabilir. Hipokalemi advers etki olasılığının arttığı; değişken sıklıkta hızlı etkili bronkodilatatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astım, hipoksi nedeniyle hipokalemi riskinin artabileceği akut ağır astım ve bu riskin artabileceği diğer durumlarda özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Bu tür durumlarda serum potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Bütün β_2 -agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyleri daha sık izlenmelidir.

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

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

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

Laktoz uyarısı

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

Yardımcı madde laktoz, alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilecek, düşük miktarlarda süt proteinleri içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Budesonidin metabolik değişimi, CYP P4503A4 ile metabolize olan maddeler tarafından (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir)) engellenmekte olduğundan bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda inhibitör ile budesonidin kullanımı arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır. CYP P450 3A4'ün bu güçlü inhibitörlerinin birlikte kullanılması budesonidin plazma düzeylerini yükseltebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, RESPİDAY idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

Farmakodinamik etkileşimler:

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

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler (terfenadin), monoamino oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlarla birlikte kullanıldığında QTc-aralığı uzayabilir ve ventriküler aritmi riski artar.

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta₂-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

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

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer beta-adrenerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif etki görülebilir.

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

Budesonidin ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelikte, RESPİDAY 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. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Yaklaşık 2000 gebeden elde edilen veriler, inhale budesonidin kullanılması ile ilişkili olarak teratojenik riskin artmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu durum, önerilen dozların verildiği insanlarda aynı değildir.

Hayvan çalışmalarında, glukokortikoidlerin doğumdan önce aşırı miktarda alınmasının intrauterin gelişmede gecikme, yetişkin kardiyovasküler hastalık ve glukokortikoid reseptör yoğunluğunda, teratojenik doz aralığının altında görülen nörotransmitter döngüsü ve etkilerinde kalıcı değişikliklere yönelik bir ilişki saptanmıştır.

Gebelik dönemi

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

RESPİDAY, hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden bu maddelerin herbirine ait, aynı tipte ve aynı sıklıkta advers etkiler görülebilir. Bu iki maddenin birlikte kullanılmasına bağlı olarak advers etkilerde bir artış gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler; beta₂-agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpasyon gibi advers etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde

Budesonid ya da formoterole bağlı aşağıdaki yan etkiler organ sınıfı ve sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklık tanımlaması: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$).

| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Yaygın | Orofarinksde Candida enfeksiyonları |
|--|----------------|---|
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Seyrek | Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon |
| Endokrin hastalıkları | Çok seyrek | Cushing's sendromu, Sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri örn. adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Seyrek | Hipokalemi |
| | Çok seyrek | Hiperglisemi |
| Psikiyatrik hastalıklar | Yaygın olmayan | Ajitasyon, huzursuzluk, sinirlilik, uyku bozuklukları |
| | Çok seyrek | Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda) |
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | Baş ağrısı, tremor |
| | Yaygın olmayan | Sersemlik |
| | Çok seyrek | Tat alma bozuklukları |
| Kardiyak hastalıklar | Yaygın | Palpasyonlar |
| | Yaygın olmayan | Taşikardi |
| | Seyrek | Kardiyak aritmiler örn. atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller |
| | Çok Seyrek | Angina pectoris. QTc aralığının uzaması |
| Vasküler hastalıklar | Çok seyrek | Kan basıncında değişkenlik |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın | Boğazda hafif bir iritasyon, öksürme, ses kalınlaşması |
| | Seyrek | Bronkospazm |
| Gastrointestinal hastalıklar | Yaygın olmayan | Bulantı |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | Yaygın olmayan | Morarma |

| | | |
|--|----------------|-----------------|
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları | Yaygın olmayan | Adale krampları |
|--|----------------|-----------------|

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi bazı vakalarda nadiren paradoksikal bronkospazm gelişebilir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhalasyon yoluyla herhangi bir kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler; Cushing's sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal yetmezlik, çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomdur. Enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet ve stres koşullarına adapte olmakta azalma da meydana gelebilir. Etkiler muhtemelen doza, uygulama süresine, birlikte kullanılan veya daha önceki steroid maruziyetine ve bireysel hassasiyete bağlıdır.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Formoterolün doz aşımı durumunda tremor, baş ağrısı ve palpasyon gibi beta₂ - agonistlere bağlı tipik etkiler görülebilir. İzole vakalarda bildirilen belirtiler; taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi, QTc-aralığında uzama, aritmi, bulantı ve kusmadır. Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanabilir. Akut bronşiyal obstrüksiyonu olan hastaya 3 saat içinde verilen 90 mikrogramlık bir doz güvenilirlik konusunda sorun yaratmamıştır.

Çok yüksek dozlarda olsa bile, akut budesonid doz aşımının klinik açıdan sorun oluşturmaması beklenmez. Uzun süre çok yüksek dozlarda kullanılırsa, hiperkortisizm ve adrenal baskılanması gibi sistemik glukokortikosteroid etkileri ortaya çıkabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: R03AK07

Etki mekanizması ve farmakodinamik özellikleri:

RESPİDAY, 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 antiinflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İn hale edilen budesonid, sistemik kortikosteroidlere göre daha az ciddi advers etkilere sahiptir. Glukokortikosteroidlerin bu antiinflamatuvar etkisinden sorumlu olan esas mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte dir.

Formoterol:

Formoterol, geri dönüşümlü solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda inhale edildiğinde, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan, selektif bir beta₂-adrenerjik agonisttir. Bronş genişletici etkisi doza bağımlı olarak 1-3 dakika içinde hızla başlar ve tek bir dozdan sonra etkisi en az 12 saat sürer.

Formoterol/Budesonid kombinasyonu:

Formoterol/Budesonid kombinasyonunun idame tedavisinde klinik etkinlik

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. 2 ayrı 12 haftalık çalışmada, formoterol/budesonid kombinasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün ayrı ayrı kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidten fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir beta₂-agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 85 çocuk formoterol/budesonid pediyatrik idame dozu ile (80/4.5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde iki kez, 2 inhalasyon) ve gerekli hallerde kısa etkili bir beta₂-agonist ile tedavi edilmişlerdir. Akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonidin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

Formoterol/budesonid kombinasyonunun idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkinlik

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

5 adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, formoterol/budesonid kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde

formoterol/budesonid kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda formoterol/budesonid kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735) ve benzer idame dozda formoterol/budesonid kombinasyonu ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 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 idame ve semptom giderici tedavi uygulanan hastalara, tedavi günlerinin %57'sinde herhangi bir semptom giderici tedavi uygulanmamıştır. Tolerans gelişimine dair herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler

| 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+0,4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde) | 1099 | 173 | 0.32 |
| | Günde iki kez 2×25/125 mcg salmeterol/flutikazon +0,4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde) | 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+4,5 mcg formoterol (ihtiyaç halinde) | 1137 | 296 | 0.29 |
| | Günde iki kez 160/4,5 mcg budesonid/formoterol+0,4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde) | 1138 | 337 | 0.37 |

^a Hastaneye yatırılma/acil tedavi veya oral steroidler ile tedavi

^b Alevlenme sıklığında azalma her iki karşılaştırmada istatistiksel (P değeri < 0.01) olarak önemlidir.

Akut astım semptomlarından ötürü medikal dikkat gerektiren hastalar ile yapılan diğer iki çalışmada formoterol/budesonid, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterole benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Formoterol/budesonid kombinasyonu ve bileşimindeki budesonid ve formoterolü tek başına içeren ilaçların, budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımları açısından biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bileşimindeki maddeleri tek başına içeren ilaçlarla kıyaslandığında, formoterol/budesonid kombinasyonu ile kortizol baskılanmasında hafif bir artış görülmüştür. Bu farkın klinikteki güvenilirlik üzerine bir etkisi yoktur.

Budesonid ve formoterolün farmakokinetik etkileşimine ilişkin bir kanıt yoktur.

Budesonid ve formoterolü tek başına içeren preparatların veya formoterol/budesonid kombinasyonunun uygulanmasından sonra her bir maddenin farmakokinetik parametreleri karşılaştırılabilir. Budesonid, kombinasyon şeklinde uygulandığında, eğri altındaki alanı (AUC) biraz yüksek, emilimi daha hızlı ve doruk plazma konsantrasyonu biraz daha yüksektir. Formoterol tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanıldığında, doruk plazma konsantrasyonları birbirine yakındır. İnhalasyonla alınan budesonid hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 30 dakika içinde ulaşılır. Yapılan çalışmalarda, inhale edilen budesonidin akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik yararlanımı, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır. 6-16 yaş çocuklarda akciğerdeki depozisyonu, aynı doz verilen yetişkinler ile aynı aralığa denk gelmektedir, sonuç plazma konsantrasyonları saptanmamıştır.

İnhale edilen formoterol hızla emilir ve 10 dakika içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan çalışmalarda, inhale edilen formoterolün akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %28-49'udur. Sistemik yararlanım, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %61'i kadardır.

Dağılım:

Formoterol yaklaşık %50, budesonid %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi, formoterol için yaklaşık 4 L/kg, budesonid için ise yaklaşık 3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Formoterol konjugasyon reaksiyonları ile metabolize olur (aktif O-demetilasyon ve deformilasyon metabolitleri oluşur, ancak bunlar inaktif konjugatlar olarak görülür). Budesonid karaciğerden ilk geçişi sırasında (yaklaşık %90) ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. En önemli metabolitleri olan 6-β-hidroksibudesonid ve 16-α-hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi budesonidin aktivitesinin %1'inden azdır. Budesonid ve formoterol arasında herhangi bir metabolik etkileşim ya da yer değiştirme reaksiyonları olduğuna ilişkin bulgu yoktur.

Eliminasyon:

Formoterol dozunun büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olarak böbrekler aracılığıyla atılır. İnhalasyondan sonra hastaya ulaşan formoterol dozunun %8-13'lük miktarı metabolize edilmeden idrarla atılır. Formoterolün sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.4 L/dak.) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olarak atılır. Budesonid metabolitleri, aynen ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.2 L/dak.) ve intravenöz yoldan uygulandığında plazma eliminasyon yarılanma süresi ortalama 4 saattir.

Budesonid ve formoterolün, çocuklarda ve böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği konusunda bilgi yoktur. Karaciğer yetmezliği olanlarda budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımı artabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Üreme ile ilgili hayvan çalışmalarında budesonid gibi kortikosteroidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet malformasyonları) sebep olduğu gösterilmişse de bu etkilerin önerilen dozlarla tedavi edilen insanlar için geçerli olmadığı görülmüştür. Hayvanlarda, formoterol ile yapılan üreme çalışmalarında, sistemik yararlanımın yüksek olduğu erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve sistemik yararlanımın klinikteki kullanımdan önemli ölçüde yüksek olduğu durumlarda, implantasyon kayıpları ile birlikte postnatal yaşam süresinde ve doğum kilosunda azalma gözlenmiştir. Ancak bu hayvan deneylerinin sonuçları insanlar için geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Respiday 4,5/80 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, karton kutuda, kullanma talimatı 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Telefon numarası: 0 264 295 75 00

Faks numarası: 0 264 291 51 98

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARD)

249/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

~~10. KÜBÜN YENİLENME TARİHİ~~