

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOSTER 80 mcg/4,5 mcg İnhalasyon Tozu, Sert Kapsül

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz):

Budesonid.....80 mikrogram /kapsül

Formoterol fumarat dihidrat.....4,5 mikrogram /kapsül

içerir.

Hastaya ulaşan 80 mikrogram budesonid, 100 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 4.5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 6 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat inceltilmiş (inek sütü kaynaklı) 12931,19 mikrogram /kapsül

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

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3.FARMASÖTİK FORM

İnhaler Kapsül

Beyaz veya beyazımsı inhalasyon tozu içeren açık sarımsı turuncumsu renkli opak kapak ve şeffaf gövdeli HPMC kapsül

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Astım:

FENOSTER, astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır.

FENOSTER, şiddetli astımı olan hastalar için uygun değildir.

FENOSTER, 6-12 yaş grubundaki çocuklar için uygundur.

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

#### **Astım:**

FENOSTER'in içindeki maddelerin dozu her hasta için farklıdır ve hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir. Bu durum, sadece tedaviye kombinasyon ile başladığında değil, idame doz 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 FENOSTER dozunu kullanmaları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidirler. Önerilen en düşük doz ile kontrol altına alındığında, bir sonraki adım tek başına inhale steroid tedavisinin denenmesini içerebilir.

FENOSTER için iki tedavi yaklaşımı söz konusudur:

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

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

#### **A. FENOSTER idame tedavisi:**

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

#### *Önerilen dozlar:*

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

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

Genel uygulamada günde iki kez kullanım ile semptomlar kontrol altına alındığında, semptomların kontrolünün sürdürülebilmesi için hekim tarafından hastanın uzun etkili

bronkodilatatöre ihtiyacı olduğu düşünülüyor ise, doz titre edilerek ulaşılan etkili en düşük doz, günde tek doz FENOSTER 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 büyük çocuklarda* : Önerilen idame doz günde 2 inhalasyondur.

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

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

*6 yaşından küçük çocuklarda* : FENOSTER'in idame tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

### **B. FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi:**

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

FENOSTER'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 FENOSTER 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 yada 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.**

*Adolesanlar (12-17 yaş):*

Önerilen idame doz günde 2 inhalasyondur. Doz, sabah ve akşam birer inhalasyon veya sabah 2 yada 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 yaşından küçük çocuklarda FENOSTER'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımını önerilmemektedir.*

### **Uygulama şekli:**

İnhaler inspirator akım ile çalışmaktadır ve İnhaler'in ağız parçası aracılığıyla derin nefes alındığında ilaç solunum yollarına ulaşır.

**Not:** Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan Hasta kullanım talimatında İnhaler'in kullanımını ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.
- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, İnhaler'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.
- Hasta, inhalatör ağzında iken asla nefes vermemelidir.

- Hasta, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltmak için her idame dozdan sonra ağızını suyla çalkalamalıdır. Ağızda ve boğazda pamukçuk oluşursa ihtiyaç duyulan her inhalasyondan sonra hasta ağızını su ile çalkalamalıdır.

Bir dozdaki ilaç miktarı çok az olduğundan hasta inhalasyondan sonra ağızında herhangi bir tat hissetmeyebilir.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonla ilgili bilgiler yukarıda yer verilmiştir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Budesonid, formoterol ya da 6.1.'de listelenen yardımcı maddelere (laktoza) (düşük miktarlarda süt proteinleri içeren) karşı aşırı duyarlılığı (alerji) olanlarda kullanılmamalıdır.

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

**İnhale steroidin kombine edildiği KOAH'lı ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir**

**Formoterol astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

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

FENOSTER, 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 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.

Tedavi kesileceği zaman dozun giderek azaltılması önerilmektedir. Tedavi, birden kesilmemelidir.

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 sabit dozlu kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da FENOSTER'in önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon gerektiğinde doktoruna başvurmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). 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 FENOSTER'i (FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi kullanan hastalar için) veya başka hızlı etki eden bronkodilatör ilaçlarını (sadece idame tedavide FENOSTER kullanan tüm hastalar) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, semptomlar olmasa bile FENOSTER idame dozunu doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir. FENOSTER'in profilaktik kullanımı (örneğin egzersizden önce) henüz araştırılmamıştır. Astım semptomlarına karşılık FENOSTER'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, FENOSTER dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. FENOSTER'in etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermekte ani bir artış ile birlikte paradoksikal bronkospazm görülebilir. Bu durumda FENOSTER ile tedavi kesilmelidir; tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksikal bronkospazm, hızlı etkili inhale bir bronkodilatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhalasyon yoluyla herhangi bir kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler: Cushing's sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal yetmezlik, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak çeşitli psikolojik veya psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyonu kapsayan davranışsal etkiler (özellikle çocuklarda) ile çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliğidir. (Bkz. Bölüm 4.8).

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 mikrogram (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mikrogram (ölçülü doz)

dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. FENOSTER'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

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

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroid tedavisinden inhalasyon tedavisine geçen hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Geçmişte acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüş olan ya da uzun süre yüksek dozda inhalasyon yoluyla steroid kullanmış hastalar da risk altında olabilir. Böyle koşullarda HPA-eksen işlevleri düzenli olarak izlenmelidir. Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler ile uzun süreli, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarla tedavi, klinik açıdan önemli adrenal baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle ağır enfeksiyonlar gibi stres durumlarında veya elektif operasyon uygulanan dönemlerde ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut adrenal kriz sırasında görülebilecek belirti ve işaretler kısmen belirsiz olabilir, ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç seviyesinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemiye kapsayabilir.

Destekleyici sistemik steroidler veya inhale budesonid ile tedavi aniden durdurulmamalıdır.

Oral tedaviden FENOSTER'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 arttırılması bazen gereklidir.

Hastalara, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltması için idame dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8) Pamukçuk oluşması durumunda, ihtiyaç halinde kullanılan inhalasyonun ardından ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

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

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

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

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

Yüksek dozda beta<sub>2</sub>-agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Beta<sub>2</sub>-agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkiyi artıran diğerk ilaçlarla birlikte kullanılması, beta<sub>2</sub>-agonistlerin olası hipokalemik etkisini artırabilir. Hipokalemi advers etki olasılığının arttığı; değışken sıklıkta hızlı etkili bronkodilatatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astım, hipoksi nedeniyle hipokalemi riskinin artabileceğı akut ağır astım ve bu riskin artabileceğı diğerk durumlarda özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Bu tür durumlarda serum potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

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

Bütün beta<sub>2</sub>-agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyleri daha sık izlenmelidir.

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

#### Pediyatrik populasyon

İnhale kortikosteroidlerle uzun süre tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyüme yavaşlarsa, inhale kortikosteroid dozunu mümkün olduğu takdirde astımın etkili kontrolünün sağlandığı en düşük doza düşürerek tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

Kortikosteroid tedavisinin faydaları ve olası büyümeyi baskılama riskleri dikkatle tartılmalıdır. Ek olarak, hasta bir pediatrik solunum uzmanına yönlendirilebilir.

Uzun süreli çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, inhale budesonid ile tedavi edilen çoğu çocuk ve ergenin nihayetinde yetişkin hedef boylarına ulaşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, başlangıçta küçük fakat geçici bir azalma (yaklaşık 1 cm) gözlenmiştir. Bu genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkar.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### *Farmakokinetik etkileşimler:*

Budesonidin metabolik değişimi, CYP 3A4 ile metabolize olan maddeler tarafından (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon 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. CYP3A4'ün bu güçlü inhibitörlerinin birlikte kullanılması budesonidin plazma düzeylerini yükseltebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Günde bir kez 200 mg olan güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol, oral olarak verilen budesonidi (3 mg'lık tek bir doz) ortalama altı kat plazma seviyelerini arttırdı. Ketokonazol, budesonitten 12 saat sonra tatbik edildiğinde, konsantrasyon ortalama olarak yalnızca üç kat arttı ve uygulama zamanlarının ayrılmasının plazma seviyelerindeki artışı azaltabildiğini gösterdi. Yüksek dozda solunan 1 mg budesonid için bu etkileşimle ilgili sınırlı veri günde bir

kez itrakonazol 200 mg ile birlikte uygulandığında plazma seviyelerinde (ortalama dört kat) belirgin bir artış olabileceğini gösterdi.

*Farmakodinamik etkileşimler:*

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

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler (terfenadin) ve trisiklik antidepresanlarla 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 anesteziik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer beta-adrenerjik veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronkodilatör etki görülebilir.

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

Hipokalemi beta2-agonist sonrası olabilir ve ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretiklerle birlikte ardışık tedaviyle güçlenebilir (bkz.bölüm 4.4)

Budesonidin ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

## **Gebelik dönemi**

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

Gebelikte, 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.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara yönelik bilgi mevcut değildir.

## **Laktasyon dönemi:**

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak tedavi dozlarında kullanıldığında bebeğe zararlı etkisi olması beklenmez. Formoterolün insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, az miktarda formoterolün anne sütüne geçtiği belirlenmiştir. FENOSTER, emziren annelere, ancak anneye sağlanan faydanın, çocukta görülebilecek riskten daha fazla olması halinde verilebilir.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Budesonidin doğurganlık üzerindeki potansiyel etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, erkek sıçanlarda yüksek sistemik maruziyette azalmış doğurganlık göstermiştir (bkz. bölüm 5.3)

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

FENOSTER, hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden bu maddelerin 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; beta<sub>2</sub>-agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpasyon gibi advers etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar.

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

**Tablo 1**

Sistemik organ sınıflaması	Sıklık	Advers ilaç reaksiyonu
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Orofarinksde Candida enfeksiyonları
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon
Endokrin hastalıkları	Çok seyrek	Cushing's sendromu, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalemi
	Çok seyrek	Hiperglisemi psikomotor hiperaktivite anksiyete

<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Ajitasyon, uyku bozuklukları
	Çok seyrek	Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Yaygın	Başağrısı, tremor
	Yaygın olmayan	Sersemlik
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları
<b>Göz hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Bulanık görme
	Seyrek	Glokom ve katarakt
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Yaygın	Palpitasyonlar
	Yaygın olmayan	Taşikardi
	Seyrek	Kardiyak aritmiler örn. atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller
	Çok seyrek	Angina pectoris, QTc aralığının uzaması.
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Çok seyrek	Kan basıncında değişkenlik
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Yaygın	Boğazda hafif bir irritasyon, öksürme, ses kalınlaşması
	Seyrek	Bronkospazm
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Bulantı
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Morarma
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Adale krampları

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

Orofarinks içindeki kandida enfeksiyonu ilaç birikmesinden kaynaklanmaktadır. Her dozdan sonra hastanın ağzını suyla çalkalamasını tavsiye etmek riski en aza indirecektir. Orofarengeal kandida enfeksiyonu genellikle inhale kortikosteroidin kesilmesine gerek kalmadan topikal anti-fungal tedaviye yanıt verir. Eğer orofarengeal pamukçuk meydana gelirse hastalarda gerektiğinde soluduktan sonra ağzını suyla çalkalamalıdır.

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.

Beta<sub>2</sub>-agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

### **Pediyatrik popülasyon**

İnhale kortikosteroidlerle uzun süre tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 beta<sub>2</sub>-agonistlere bağlı tipik etkiler görülebilir. İzole vakalarda bildirilen belirtiler; taşikardi, hiperglisemi,

hipokalemi, QTc-aralığında uzama, aritmi, bulantı ve kusmadır. Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanabilir. Akut bronşiyal obstrüksiyonu olan hastaya 3 saat içinde verilen 90 mikrogramlık bir doz güvenilirlik konusunda sorun yaratmamıştır.

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

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

ATC kodu : R03AK07

*Etki mekanizmaları ve farmakodinamik etkiler*

FENOSTER, 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 birliktedir.

*Formoterol:*

Formoterol, geri dönüşümlü solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda inhale edildiğinde, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan, selektif bir beta<sub>2</sub>-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 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, formoterolün ve budesonoidin'in akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün ayrı ayrı kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 265 çocuk formoterolün ve budesonoidin kombinasyonunun idame dozu ile (80/4.5 mikrogram /inhalasyon kombinasyonu ile günde iki kez, 2 inhalasyon) ve gerekli hallerde kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist ile tedavi edilmişlerdir. Akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonid inhalelerin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

*Formoterol/budesonid kombinasyonu idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkinlik*

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

5 adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, budesonid ve formoterol idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde budesonid ve formoterol idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda budesonid ve formoterol ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735) ve benzer idame dozda budesonid ve formoterol ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 2) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735' de akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü ve semptom giderici tedavi kullanımı tüm tedavi gruplarında benzerdir. Çalışma 734' de, her iki tedavi ile karşılaştırıldığında, semptomlar ve semptom giderici tedavi azaltılmış, akciğer fonksiyonu düzelmiştir. 5 çalışmanın kombine analizinde, budesonid ve formoterol

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 2 Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler**

Çalışma no. Süre	Tedavi grupları	n	Ciddi alevlenmeler <sup>a</sup>	
			Vakalar	Vakalar/hastasene
Çalışma 735 6 ay	<b>Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd+ihtiyaç halinde</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0.23<sup>b</sup></b>
	Budesonid/Formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0.4 mg+ ihtiyaç halinde	1099	173	0.32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg bd + 0.4 mg terbutalin ihtiyaç halinde	1119	208	0.38
Çalışma 734 12 ay	<b>Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd+ihtiyaç halinde</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0.19<sup>b</sup></b>
	Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd + Formoterol 0.4 µg + ihtiyaç halinde	1137	<b>296</b>	<b>0.29</b>
	Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg bd + terbutaline 0.4 mg+ ihtiyaç halinde	1138	377	0.37

<sup>a</sup> Hastaneye yatırılma/acil tedavi veya oral steroidler ile tedavi

<sup>b</sup> 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 Budesonid ve formeterol, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterole benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

### Emilim:

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

Budesonid ve formoterolün farmakokinetik etkileşimine ilişkin bir kanıt yoktur.

Budesonid ve formoterolü tek başına içeren preparatların veya formoterol/budesonid 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, inhaler aracılığıyla inhale edilen budesonidin akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik yararlanımı, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır. 6-16 yaş 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, inhaler aracılığıyla inhale edilen formoterolün akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %28-49'udur. Sistemik yararlanım, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %61'i kadardır.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Formoterol konjugasyon reaksiyonları ile metabolize olur (aktif O-demetilasyon ve deformilasyon metabolitleri oluşur, ancak bunlar inaktif konjugatlar olarak görülür). Budesonid karaciğerden ilk geçişi sırasında (yaklaşık %90) ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak glukokortikosteroid aktivitesi düşük metabolitlerine dönüşür. En önemli metabolitleri olan 6- $\beta$ -hidroksibudesonid ve 16- $\alpha$ -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.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan

Hem budesonid hem de formoterol için sistemik maruz kalma, uygulanan doza doğrusal bir şekilde bağlıdır.

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

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat inceltilmiş (inek sütü kaynaklı)

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

HPMC Kapsül İçeriği

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

Hipromelloz

### **6.2 Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve her zaman blister içinde muhafaza edilmelidir. Blisterler ancak kullanımdan hemen önce açılmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği**

Alu/OPA-Alu-PVC blister içinde 1 kutuda 120 kapsül olacak şekilde ambalajlanır. Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte 1 adet Medikal cihaz içerir.

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

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.ř.

Bağcılar / İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/ 189

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

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2022

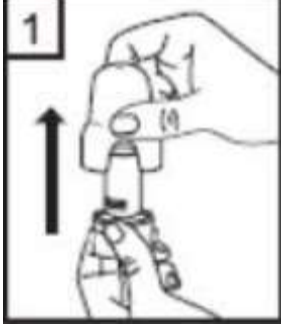
Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

## Kullanma talimatları

### İnhaler cihazının kullanım talimatları

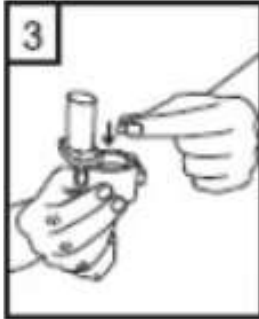
1- İnhaler cihazının kapağını çekerek çıkarın.



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



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

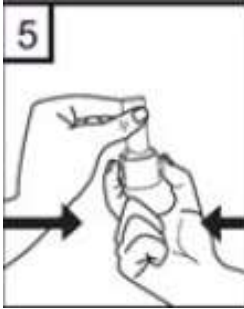


4- Ağızlık kısmını çevirerek kapatın.

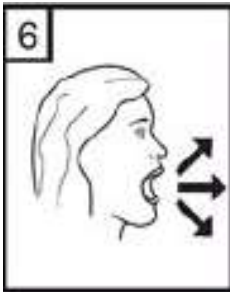


5- İnhaler cihazını dik tutun, kenardaki düğmelere sadece bir kez tam olarak basın ve bırakın. Kapsül her iki ucundan delinecektir.

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



6- Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.



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



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

9- Sonrasında, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz.

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