

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORADİL®-COMBİ *FIX* 320/9 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz):

Budesonid ..... 320 mikrogram/inhalasyon

Formoterol fumarat .....9 mikrogram/inhalasyon

içerir.

Hastaya ulaşan 320 mikrogram budesonid, 400 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 9 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 12 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren kapsül

Beyaz renkli toz içerir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Astım:

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir.

##### Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA):

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Astım:

FORADİL®-COMBİ *FIX*'in içindeki maddelerin dozu her hasta için farklıdır ve hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir. Bu durum, sadece tedaviye kombinasyon ile başlandığında değil, idame dozu ayarlanırken de gözönünde tutulmalıdır. Hasta, kombinasyon preparatının içindeki

dozların dışında bir doz kombinasyonuna gereksinim duyarsa uygun dozda  $\beta_2$ -agonist ve kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar verilmelidir.

FORADİL®-COMBİ FİX' in bu formu sadece idame tedavisinde kullanılır. Semptom giderici tedavi olarak verilemez.

*Önerilen dozlar:*

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

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

Hasta düzenli olarak hekim tarafından kontrol edilerek tedavi, etkili en düşük FORADİL®-COMBİ FİX dozu ile sürdürülmelidir. Doz titre edilerek semptomların denetiminin sürdürülebildiği etkili en düşük doza ulaşılmalıdır. Önerilen en düşük doz ile semptomatik kontrol elde edildikten sonra inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidlerle tek başına tedavi denenebilir.

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 FORADİL®-COMBİ FİX olarak kullanılabilir.

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

*Çocuklar (6 yaş ve üzeri):* 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük doz kullanılmalıdır.

*6 yaşın altındaki çocuklar:* Bu konuyla ilgili kısıtlı veri olduğu için, FORADİL®-COMBİ FİX 6 yaşından küçük çocuklar için önerilmez.

FORADİL®-COMBİ FİX sadece FORADİL®-COMBİ FİX idame tedavide kullanılmalıdır. Budesonid- formoterol kombinasyonunda “idame ve semptomları giderici tedavi” için daha düşük dozlar mevcuttur. (160 mikrogram/4.5 mikrogram/inhalasyon ve 80 mikrogram/4.5 mikrogram/inhalasyon)

### **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH):**

*Önerilen dozlar:*

*Erişkinler:* Günde iki kez 1 inhalasyon uygulanır.

### **Uygulama şekli:**

FORADİL®-COMBİ FİX inhaler kapsül sadece oral inhalasyon içindir. İnhaler aracılığıyla derin nefes alındığında ilaç solunum yollarına ulaşır.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her FORADİL®-COMBİ FİX uygulamasından sonra ağız su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir (Bkz.

Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

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

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

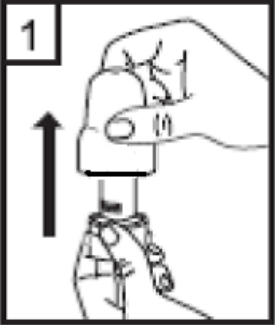
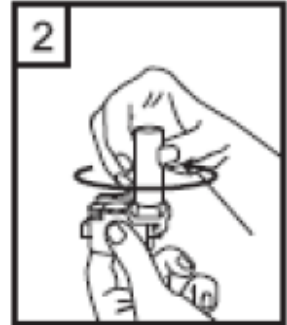
Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur.


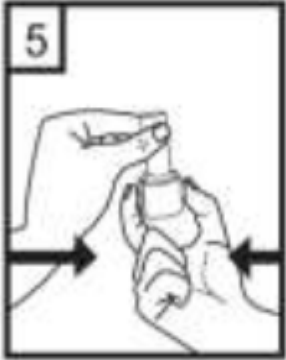
**Hastaların jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir. Hastaya jelatinin zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir. Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma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


### Doğru kullanım talimatları

Doktorunuzun talimatlarını dikkatlice uygulayınız. Önerilen dozu aşmayınız.

Doktorunuzun size ihtiyaçlarınıza göre FORADİL®-COMBİ *FIX*'i ne sıklıkta ve ne kadar almanız gerektiğini söyleyecektir.

	1-Kapağı çekip çıkarınız.
	2-Kapsül bölmesini açınız. İnhalerin tabanını sıkıca tutup, açmak için ağızlığı üzerinde yer alan ok işareti yönünde döndürünüz.

	<p>3-Parmaklarınızın tamamen kuru olduğundan emin olunuz. Ambalajından bir kapsül çıkarınız ve bu kapsülü cihazın tabanındaki kapsül bölmesine yatık olarak yerleştiriniz. Kapsülleri, kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarmanız önemlidir.</p> <p><b>ÖNEMLİ: Kapsülü ağızlığın içerisine yerleştirmeyiniz!</b></p>
	<p>4-Ağızlığı “klik” sesi duyana kadar geri çevirerek kapalı duruma getiriniz.</p>
	<p>5-Tozu kapsülden serbestlemek için:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cihazı ağızlık yukarı doğru bakacak şekilde dik olarak tutunuz.</li><li>• Kenarlardaki iki kulakçığa (düğmelere) <b>aynı anda</b> ve <b>sadece bir kez</b> sıkıca basarak kapsülü deliniz.</li></ul> <p><b>Not:</b> Kapsül bu aşamada parçalanabilir ve küçük jelatin parçacıkları ağızınıza ya da boğazınıza gelebilir. Fakat jelatin yenilebilir nitelikte olduğu için zararlı değildir.</p>
	<p>6-Nefesinizi olabildiğince dışarıya veriniz.</p>

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

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

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

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda FORADİL®-COMBİ *FIX* 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:** 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kullanım için daha düşük dozda Budosenid – formoterol kombinasyonu mevcuttur.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi sonlandırılacağı zaman, dozun azaltılarak bırakılması ve aniden kesilmemesi önerilir.

Hastalar tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da FORADİL®-COMBİ FİX’in önerilen en yüksek dozu aşıldığında tıbbi yardım alınmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Hızlı etki eden bronkodilatörlerin kullanımının artması, altta yatan hastalığın kötüleştiğini gösterir ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Astım ve KOAH’ın ani ve giderek kötüleşmesi, hayatı tehdit eden bir durumdur ve hasta acil olarak medikal değerlendirmeden geçirilmelidir. Bu durumda kortikosteroid tedavisinin artırılma ihtiyacı, örneğin oral yoldan bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi, göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalara kurtarıcı inhaler ilaçlarını her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, asemptomatik olsa bile FORADİL®-COMBİ FİX idame dozunu doktorun önerdiği şekilde hergün kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Tedavi kesileceği zaman dozun giderek azaltılması önerilmektedir. Tedavi, birden kesilmemelidir. Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra, FORADİL®-COMBİ FİX dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastaların düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

FORADİL®-COMBİ FİX tedavisine alevlenme sırasında veya eğer astımda belirgin kötüleşme yada akut olarak kötüleşen astım var ise başlanmamalıdır.

FORADİL®-COMBİ FİX ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastalardan FORADİL®-COMBİ FİX ile tedaviye devam etmeleri, fakat FORADİL®-COMBİ FİX’e başladıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamazsa veya kötüleşirse tıbbi destek almaları istenmelidir.

Bronkodilatör öncesinde FEV1 değeri öngörülen normale göre >%50 olan ve bir bronkodilatör sonrasında FEV1 değeri öngörülen normale göre <%70 olan KOAH’lı hastalarda FORADİL®-COMBİ FİX ile ilgili klinik çalışma verisi yoktur (Bkz. Bölüm 5.1).

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı soluk alıp vermede ani bir artış ile birlikte paradoksikal bronkospazm görülebilir. Eğer hasta paradoksikal bronkospazm geçirirse, derhal FORADİL®-COMBİ FİX ile tedavi kesilmeli, tedavi tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksal bronkospazm hızlı-etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal 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 baskılama, çocuklarda ve yetişkinlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak çeşitli psikolojik veya psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyonu kapsayan davranışsal etkilerdir (özellikle çocuklarda) (Bkz. Bölüm.4.8.).

Kemik yoğunluğu üzerine potansiyel etkiler, özellikle uzun süre yüksek dozda kortikosteroid kullanan ve birlikte osteoporoz risk faktörleri taşıyan hastalarda göz önünde tutulmalıdır. İnhalasyon yoluyla kullanılan budesonid ile yapılan uzun süreli çalışmalar, çocuklarda günlük ortalama 400 mikrogram (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mikrogram (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. FORADİL®-COMBİ FİX'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğin belirtileri varsa, böyle hastalar FORADİL®-COMBİ FİX 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. Oral steroid tedavisi kesildikten sonra iyileşme uzun sürebilir, bu nedenle inhalasyon yoluyla alınan budesonid tedavisine transfer edilen oral steroide bağımlı hastalar uzun zaman adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıya olabilirler. Bu gibi durumlarda HPA axis fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

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.

İnhale budesonid ve destek olarak kullanılan sistemik steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.

Oral tedaviden FORADİL®-COMBİ FİX'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.

FORADİL®-COMBİ FİX ile itrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 (örneğin; ketokonazol, nelfinavir, amiodaron, klaritromisin) inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır.

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

QTc-aralığı uzamış hastalarda FORADİL®-COMBİ FİX 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  $\beta_2$ -agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir.  $\beta_2$ -agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemiyi artıran diğer ilaçlarla birlikte kullanılması,  $\beta_2$ -agonistlerin olası hipokalemi etkisini artırabilir. Hipokalemi yan etki olasılığının arttığı; değişken sıklıkta hızlı etkili bronkodilatörlerin 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  $\beta_2$ -agonistlerde olduğu gibi, diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyleri daha sık izlenmelidir.

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

FORADİL®-COMBİ FİX laktoz içermektedir. Yardımcı madde laktoz, alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilecek, düşük miktarda süt proteinleri içerir.

#### Pediyatrik popülasyonlar

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak görüntülenmesi önerilir. Eğer büyümede yavaşlama olursa, mümkün ise inhale kortikosteroid dozunu etkili astım kontrolünü devam ettiren en düşük doza düşürmek amacıyla tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastaya pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına görünmesi önerilebilir.

Uzun vadeli çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, inhale budesonid ile tedavi edilen çocuk ve adolesanların çoğunun sonuçta erişkin hedef boylarına ulaştıklarını düşündürmektedir. Bununla birlikte başlangıçta küçük ancak geçici bir azalma olabilir.

#### KOAH hastalarında pnömoni

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

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

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

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

- Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.
- FORADİL®-COMBİ FİX 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.
- İnhal kortikosteroid 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 kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.
- Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

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

##### *Farmakokinetik etkileşimler:*

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

Günde bir kez 200 mg şeklinde uygulanan güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol, eşzamanlı olarak oral yoldan uygulanan budesonidin (3 mg'lık tek doz) plazma düzeylerini ortalama altı kat arttırmıştır. Ketokonazol, budesonid uygulamasından 12 saat sonra verildiğinde konsantrasyon ortalama sadece üç kat artmıştır ve bu durum uygulama zamanlarının birbirinden ayrılmasının plazma düzeylerindeki artışı azaltabileceğini göstermektedir. Yüksek doz inhale budesonid ile ilgili bu etkileşim hakkındaki sınırlı veriler, günde bir kez 200 mg itrakonazol, inhale budesonid (1000 µg'lık tek doz) ile eşzamanlı uygulandığında plazma düzeylerinde belirgin artışlar olabileceğini (ortalama dört kat) ortaya koymaktadır.

##### *Farmakodinamik etkileşimler:*

B-adrenerjik blokör ilaçlar, formoterolün etkisini zayıflatabilir ya da tamamen inhibe edebilirler. Bu nedenle zorunlu olmadıkça, FORADİL®-COMBİ FİX β-adrenerjik blokör ilaçlarla (göz damlaları dahil) birlikte kullanılmamalıdır.

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

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol,  $\beta_2$ -sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

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

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer  $\beta$ -adrenerjik ilaçlarla veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronşları genişleten etki görülebilir.

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

Budesonidin ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

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

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

#### **4.6 Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C' dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeline sahip astımlı kadınlar ve gebe olan astımlı kadınları da içeren astımlı hastalarda genel olarak yetersiz astım kontrolü riski bulunması nedeniyle, çocuk doğurma potansiyeline sahip astımlı kadınları da içeren bu hastaların ideal bir anti-astmatik tedavi almaları son derece önemlidir.

- FORADİL®-COMBİ FİX (budesonid, formoterol) ile tedavi, gebe kadın ya da fetüsü için herhangi bir ilave anlamlı klinik risk oluşturmaz ve bu nedenle herhangi bir aktif kontrasepsiyon kullanılması gerekli değildir.
- FORADİL®-COMBİ FİX'in bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

FORADİL®-COMBİ FİX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FORADİL®-COMBİ FİX gebelikte ancak sağlanan fayda ortaya çıkabilecek risklerden fazla olduğunda kullanılabilir. Budesonidin, yeterli astım kontrolünü idame ettirecek etkili en düşük dozu kullanılmalıdır.

Gebelikte, FORADİL®-COMBİ FİX 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 gelişimde gecikme, yetişkin kardiyovasküler hastalık ve glukokortikoid reseptör yoğunluğunda, teratojenik doz aralığının altında görülen nörotransmitter döngüsü ve etkilerinde kalıcı değişikliklere yönelik bir ilişki saptanmıştır.

### **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. FORADİL®-COMBİ FİX, emziren annelere, ancak anneye sağlanan faydanın, çocukta görülebilecek riskten daha fazla olması halinde verilebilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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 (Bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

FORADİL®-COMBİ FİX'in araç ve makine kullanmaya herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

FORADİL®-COMBİ FİX hem budesonid hem de formoterol içerdiğinden bu maddelerin herbirine ait, aynı tipte ve aynı sıklıkta advers etkiler görülebilir. Bu iki maddenin birlikte

kullanılmasına bağı olarak advers etkilerde bir artış gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler;  $\beta_2$ -agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpasyon gibi yan etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar.

Budesonid ya da formoterole bağı aşığıdaki yan etkiler organ sınıfı ve sıklığına 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).

<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Yaygın	Orofarinksde Candida enfeksiyonları, pnömoni (KOAHLı hastalarda)
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anafilaktik
<b>Endokrin hastalıkları</b>	Çok seyrek	Cushing's sendromu, Sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri örn. adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Seyrek	Hipokalemi,
	Çok seyrek	Hiperglisemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Ajitasyon, psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete
	Çok seyrek	Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Yaygın	Baş ağrısı, tremor
	Yaygın olmayan	Sersemlik
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları
<b>Göz hastalıkları</b>	Çok seyrek	Katarakt ve glokom
	Yaygın olmayan	Bulanık görme
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Yaygın	Palpasyonlar
	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 değışkenlik
	Yaygın	Boğazda hafif bir irritasyon, öksürme, ses kalınlaşması

<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	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

Orofarinkteki Candida enfeksiyonu ilaç birikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalara her idame dozundan sonra ağızlarının su ile çalkalanmasının önerilmesi, riski en aza indirir. Orofarinkteki Candida enfeksiyonu genelde inhale kortikosteroid tedavisini kesmeye gerek kalmadan topikal antifungal tedaviye cevap verir. Eğer orofarinkte pamukçuk oluşursa da, hastalar gerekli inhalasyonlardan sonra da ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi çok nadiren paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu durum 10.000'de 1 kişiden azını etkilemekte, doz uygulamasının ardından hırıltı ve nefes darlığında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. FORADİL®-COMBİ *FIX* derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bir alternatif tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

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

#### Pediyatrik popülasyonlar

Uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisi gören çocukların boylarının düzenli olarak görüntülenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-mail: [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, başağrısı ve palpasyon gibi  $\beta_2$ -agonistlere bağlı tipik etkiler görülebilir. İzole vakalarda bildirilen belirtiler; taşikardi, hiperglisemi, hipokalemi, QTc-aralığında uzama, aritmi, bulantı ve kusmadır. Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanabilir. Akut bronşiyal obstrüksiyonu olan hastaya 3 saat içinde verilen 90 mikrogramlık bir doz güvenlilik konusunda sorun yaratmamıştır.

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 FORADİL®-COMBİ FİX 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 mekanizması ve farmakodinamik özellikleri:

FORADİL®-COMBİ FİX formoterol ve budesonid içerir ve her ikisinin de etki mekanizmaları farklıdır ve astım alevlenmelerinin azalabilmesi için aditif etki gösterirler. Her bir maddenin etki mekanizmaları sırasıyla aşağıdaki gibidir.

#### *Budesonid:*

Budesonid inhale edildiğinde, solunum yollarında doza bağımlı antiinflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İnhalasyon yolu ile kullanılan budesonid, sistemik kortikosteroidlere göre daha az ciddi yan etkilere sahiptir. Antiinflamatuvar etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

#### *Formoterol:*

Formoterol, geri dönüşlü solunum yolu tıkanıklığı olan hastalarda inhale edildiğinde, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan, selektif bir  $\beta_2$ -adrenerjik uyarıcıdır. Bronş genişletici etkisi doza bağımlı olarak 1-3 dakika içinde hızla başlar ve tek bir dozdan sonra etkisi en az 12 saat sürer.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik:

#### **Astım:**

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. İki ayrı 12 haftalık çalışmada, formoterol/budesonid kombinasyonunun akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün ayrı ayrı kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir  $\beta_2$ -agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 265 çocuk formoterol/budesonid kombinasyonun pediatrik idame dozu ile (80/4.5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde iki kez, 2 inhalasyon) ve gerekli hallerde kısa etkili bir  $\beta_2$ -agonist ile tedavi edilmişlerdir. Akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonid İNHALER' in karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

### **KOAH:**

Orta şiddetli ağır şiddetli KOAH' lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, Formoterol/Budesonid kombinasyonunun, akciğer fonksiyonu ve alevlenme sıklığı (uygulanan oral steroid ve/veya antibiyotik kürü ve/veya hospitalizasyon sayısı ile belirlenir) üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Her iki çalışma için dahil edilme kriteri, bronkodilatör öncesinde FEV<sub>1</sub> değerinin öngörülen normale göre < %50 olması olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılım sırasında medyan bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> değeri, öngörülen normalin %42'si olmuştur.

Bir yıldaki ortalama alevlenme sayısında (yukarıda belirtildiği gibi), formoterol ile tek başına tedavi ya da plaseboya göre formoterol/budesonid kombinasyonu ile belirgin bir azalma sağlanmıştır (ortalama sıklık formoterol/budesonid kombinasyonunun grubunda 1.4, plasebo/formoterol grubunda 1.8-1.9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı formoterol/budesonid kombinasyonunu kullanan grupta biraz daha azdır (Formoterol/budesonid kombinasyonunu kullanan grupta 7-8 gün/hasta/yıl, plasebo ve formoterol kullanan hastalarda sırasıyla 11-12 gün/hasta/yıl ve 9-12 gün/hasta/yıl). FEV<sub>1</sub> gibi akciğer fonksiyonu parametrelerindeki değişikliklerde formoterol/budesonid kombinasyonunun, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

FORADİL®-COMBİ *FIX* ve bileşimindeki budesonid ve formoterolü tek başına içeren ilaçların, budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımları açısından bioeşdeğer 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 FORADİL®-COMBİ *FIX*'in 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 arası çocuklarda, akciğerde birikinti, aynı doz verilen yetişkinlerle aynı aralıkta düşer. Sonuçtaki plazma konsantrasyonları saptanmadı.

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.

#### Dođrusallık/Dođrusal olmayan durum:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 (sığır kaynaklı)

#### Kapsül İçeriđi:

Jelatin

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliđi yoktur.

### **6.3 Raf Ömrü**

24 ay

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

25 °C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korunmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

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

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Sandoz İlac Sanayi ve Tic. A.Ş.  
Suryapı & Akel İş Merkezi  
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6  
34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2017/314

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

İlk ruhsatlandırma: 12.05.2017

Ruhsat yenileme:

**10. KÜB' ÜN YENİLEME TARİHİ**