

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENOSTER 80 mcg / 4,5 mcg pediatrik aerosol inhalasyonu, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Her bir ölçülü doz etkin madde olarak:

Budesonid (mikronize) 91,00 mcg

(80 mcg aktarılan doz)

Formoterol fumarat dihidrat (mikronize) 5,10 mcg

(4,5 mcg aktarılan doz)

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhaler, süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır.

Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir.

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. 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 bronkodilatöre 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.

6–12 yaş grubundaki çocuklar: Günde iki kez 2 inhalasyon.

FENOSTER'in 6 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

B. FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi:

FENOSTER düzenli idame tedavi olarak ve ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır. Hastalara, kurtarıcı olarak FENOSTER'i 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.**

18 yaşın altındaki adolesanlar ve çocuklar: Çocuklar ve adolesanlar için FENOSTER'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

FENOSTER aerosol formundadır ve FENOSTER'in ağızlık aracılığıyla derin nefes alındığında ilaç solunum yollarına ulaşır.

Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhale ile birlikte kutunun içinde yer alan Kullanım Talimatında FENOSTER'in kullanımı ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.
- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, FENOSTER'in ağızlığı 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

FENOSTER idame tedavisi:

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

Çocuklar (6 -11 yaş): Günde iki kez iki inhalasyon.

6 yaşından küçük çocuklar:

FENOSTER'in 6 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Budesonid, formoterol veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı (alerji) olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Inhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediyatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir 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. Bölüm 4.2.). 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 bronkodilatatör ilaçlarını (sadece idame tedavide FENOSTER kullanan tüm hastalar) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, semptomlar olmasa bile FENOSTER'in 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. Bölüm 4.2.).

İlaç başladıktan 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 başladıktan sonra astım semptomları kontrol altına alnamazsa 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.

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 mikrogram (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mikrogram (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Budesonidin 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. 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 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 artırılması gerekli olabilir. Hastalara, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltması için idame dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir. Pamukçuk oluşması durumunda, ihtiyaç duyulan inhalasyonun ardından ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

FENOSTER ile itrakonazol ve ritonavir veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5.). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

FENOSTER, 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 FENOSTER 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. Beta₂-agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkiyi artıran diğer ilaçlarla birlikte kullanılması, beta₂-agonistlerin olası hipokalemik etkisini

artırabilir. Hipokalemi yan etki olasılığının arttığı; değişken sıklıkta hızlı etkili bronkodilatörlerin kullanıldığı stabil olmayan astım, hipoksi nedeniyle hipokalemi riskinin artabileceği akut ağır astım ve bu riskin artabileceği diğer durumlarda özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir. Bu tür durumlarda serum potasyum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Bütün beta₂-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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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] engellenmekte olduğundan bu ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda inhibitör ile budesonidin kullanımı arasındaki zaman aralığı mümkün olduğunca uzun olmalıdır. CYP 3A4'ün bu güçlü inhibitörlerinin birlikte kullanılması budesonidin plazma düzeylerini yükseltebilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalarda, FENOSTER idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

Oral budesonid ile (3 mg tek doz) eş zamanlı olarak güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketakonazol günde bir kez 200 mg dozunda uygulandığında budesonid plazma seviyelerini ortalama altı kat artırmıştır. Ketakonazol budesonidten 12 saat sonra uygulandığı zaman konsantrasyonu ortalama olarak sadece 3 kat artırmıştır ve bu durum uygulama zamanları arasındaki süreyi plazma seviyelerindeki artışı azaltabileceğini göstermiştir. Yüksek doz inhale budesonid için bu etkileşimle ilgili mevcut sınırlı veriler, günde bir kez 200 mg

itrakonazol ile eş zamanlı olarak inhale budesonidin uygulanmasının (tek doz 1000 mikrogram) plazma seviyelerinde belirgin artış olabileceğini göstermektedir.

Farmakodinamik etkileşimler:

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

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler (terfenadin), monoamin oksidaz inhibitörleri 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 anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer beta-adrenerjik ilaçlarla veya antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bronkodilatör 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:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Formoterol ve budesonid kombinasyonunun doğum kontrolü üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

Gebelikte, FENOSTER tedavisine veya formoterol ve budesonidin birlikte kullanılmasına yönelik herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Sıçanlardaki bir embriyo-fetal gelişim çalışmasının verileri kombinasyondan kaynaklanan herhangi bir artmış etkiyi işaret

etmemiştir.

Formoterolün hamile kadınlarda kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, çok yüksek sistemik dozların kullanıldığı üreme çalışmalarında formoterol advers etkilere neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3.).

Yaklaşık 2000 gebeden elde edilen veriler, inhale budesonidin kullanılması ile ilişkili olarak teratojenik riskin artmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3.). Bu 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.

FENOSTER gebelikte ancak sağlanan fayda ortaya çıkabilecek risklerden fazla olduğunda kullanılabilir.

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.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Formoterol + Budesonid'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 her birine ait, aynı tipte ve aynı sıklıkta advers etkiler görülebilir. Bu iki maddenin birlikte kullanılmasına bağlı olarak advers etkilerde bir artış gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler; beta₂-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).

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Reaksiyon
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,
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalemi.
	Çok seyrek	Hiperglisemi.
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Saldırganlık (agresiyon), psikomotor hiperaktivite, anksiyete, 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.
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Katarakt ve glokom
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyonlar.
	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 irritasyon, öksürme, ses kalınlaşması.
	Seyrek	Bronkospazm.
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Bulantı.
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Yaygın olmayan	Morarma.
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Adale krampları.

Orofarinkste ilaç birikimi nedeniyle Candida enfeksiyonu meydana gelmektedir. Hastalara FENOSTER kullandıktan sonra ağızlarını su ile çalkalamaları öğütlenmesi riski en aza indirebilir. Orofaringeal Candida enfeksiyonu genellikle inhale kortikosteroid tedavisi kesilmeksizin topikal antifungal ilaçlarla tedavi edilebilir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasından sonra hırıltıda ani bir artış ve nefes darlığı ile çok seyrek olarak (10,000 kişi'de 1'den az) paradoksal bronkospazm meydana gelebilir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili inhale bronkodilatörlere yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. FENOSTER kullanımına hemen son verilmeli, hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

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.

Pediyatrik popülasyon:

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Formoterolün doz aşımı durumunda tremor, baş ağrısı ve 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 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 mekanizması 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 bilinmemektedir.

Formoterol:

Formoterol, geri dönüşümlü solunum yolu tıkanıklığı olan hastalarda inhale edildiğinde, bronş düz kasında hızlı ve uzun etkili gevşeme sağlayan, selektif bir beta₂-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.

Astım:

Budesonid/formoterol:

Budesonid/formoterol'ün 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, budesonid/formoterol'ün akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterol'ün serbest kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden 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 budesonid/formoterol'ün 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, budesonid'in karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

Budesonid/formoterol'ün idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkinlik

6 veya 12 ay süren 5 adet çift-kör etkinlik ve güvenlik çalışmasında (4447 hasta budesonid/formoterol idame ve semptom giderici tedavi için rastgele seçilmiştir) toplam 12.076 astım hastası yer almıştır. İnhalasyon glukokortikosteroidlerin kullanılmasına rağmen çalışmalara alınan hastaların semptomatik olması gerekmiştir.

5 adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, budesonid/formoterol idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde budesonid/formoterol idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda budesonid/formoterol ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735) ve benzer idame dozda budesonid/formoterol 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, budesonid/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 1 Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler

Çalışma no. Süre	Tedavi grupları	N	Ciddi alevlenmeler ^a	
			Vakalar	Vakalar/hasta-sene
Çalışma 735 6 ay	Budesonid/formoterol 160/4,5 mcg bd+ihtiyaç halinde	1103	125	0,23^b
	Budesonid/formoterol 320/9 mcg bd+0,4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde)	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2x25/125 mcg bd+0,4 mg terbutalin (ihtiyaç halinde)	1119	208	0,38
Çalışma 734 12 ay	Budesonid/formoterol 160/4,5 mcg bd+ihtiyaç halinde	1107	194	0,19^b
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mcg bd+formoterol 4,5 mcg (ihtiyaç halinde)	1137	296	0,29
	Budesonid/formoterol 160/4,5 mcg bd+terbutalin 0,4 mg (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 budesonid/formoterol, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterole benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

FENOSTER 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, FENOSTER 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 budesonid/formoterolün 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.

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 lt/kg, budesonid için ise yaklaşık 3 lt/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 lt/dak.) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olarak atılır. Budesonid metabolitleri, değişmeden ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1,2 lt/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 durum:

Bildirilmemiştir.

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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilen glikol 400

Polivinil prolidon

Hidrofloroalkan (HFA)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direk gün ışığından ve donmaktan koruyunuz.

Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı ve ateşten uzak tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte, kuşe kağıt / LDPE / Alu / LDPE folyo içerisinde 1 adet silikajel torba ile birlikte 1 adet bir toz kapağı donanımlı plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiş 120 doz içeren dozaj valfli aerosol tüp içerir.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir. Tüpün boş olduğu düşünülse bile delinmemeli, kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/681

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 10.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ