

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYMBICORT FORTE TURBUHALER 320/9 mcg/doz  
İnhalasyon İçin Toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz):

Budesonid.....320 mikrogram/inhalasyon

Formoterol fumarat dihidrat.....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 madde:

Laktoz monohidrat .....491 mikrogram/doz

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz

Beyaz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Astım:

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

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

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Astım :

SYMBICORT FORTE'un 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<sub>2</sub> agonist ve/veya kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar reçete edilmelidir.

SYMBİCORT FORTE'un 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 SYMBİCORT FORTE 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 SYMBİCORT FORTE olarak kullanılabilir.

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

SYMBİCORT FORTE sadece SYMBİCORT FORTE idame tedavide kullanılmalıdır. SYMBİCORT “idame ve semptomları giderici tedavi” için daha düşük dozlar mevcuttur.

## **KOAH :**

*Önerilen dozlar:*

*Erişkinler:* Günde iki kez 1 inhalasyon uygulanır.

## **Uygulama şekli :**

*TURBUHALER'in doğru kullanımı için tedbirler:*

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

**Not :** Hastayı aşağıdaki konularda bilgilendirilmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan Kullanma Talimatının TURBUHALER'in kullanımı ile ilgili kısımları dikkatle okunmalıdır.
- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, TURBUHALER'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.
- Hasta, inhalatör ağzında iken asla nefes vermemelidir.
- Kullanımdan sonra SYMBİCORT FORTE TURBUHALER'in kapağı kapatılmalıdır.
- Hasta, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltmak için her idame dozdan sonra ağzını suyla çalkalamalıdır.

Bir dozdaki ilaç miktarı çok az olduğundan hasta TURBUHALERi kullanırken ağzında herhangi bir tat hissetmeyebilir.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği :**

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda SYMBİCORT FORTE 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 doz mevcuttur.

##### **Geriatrik popülasyon :**

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

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

Inhale 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 SYMBİCORT FORTE'un önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon gerektiğinde doktoruna başvurmalıdır.(Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Hızlı etki eden bronkodilatörlerin kullanımının artırılması hastalığın kötüleşmesine işaret eder ve astım tedavisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Astım ve KOAH'ın 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 ilaçlarını her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, semptomlar olmasa bile SYMBİCORT FORTE 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, SYMBİCORT FORTE dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. SYMBİCORT FORTE'un etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

İlaç başladıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir. SYMBİCORT FORTE ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan SYMBİCORT FORTE ile tedaviye devam etmesi, fakat SYMBİCORT FORTE'ye

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 SYMBİCORT FORTE 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.

**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. SYMBİCORT FORTE'un daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğinin belirtileri varsa, böyle hastalar SYMBİCORT FORTE 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

düşünölmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut adrenal kriz sırasında görölebilecek 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 SYMBICORT'a geçilirken, alerjik veya artiritik belirtiler görünümünde rinit, egzema ve kas eklem ağrısı gibi genel olarak daha düşük bir sistemik steroid etki görölecektir. 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.

SYMBICORT FORTE TURBUHALER ile itrakonazol ve ritonavir veya diğör güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. 4.5 Diğör tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğör etkileşim şekilleri). Bunun mümkün olmadığı durumlarda, etkileşen ilaçların uygulanmaları arasındaki süre mümkün olduğu kadar uzun olmalıdır.

SYMBICORT FORTE, 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 SYMBICORT FORTE TURBUHALER kullanırken dikkatli olunmalıdır. Formoterol QTc-aralığının uzamasına neden olabilir.

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

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

Bütün β<sub>2</sub>-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.

SYMBİCORT FORTE TURBUHALER laktoz içerir (<1 mg/inhalasyon). Bu miktar laktoza duyarlılığı olanlarda normal koşullarda problem yaratmaz. Yardımcı madde laktoz, alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilecek, düşük miktarlarda süt proteinleri içerir.

**İnhaler steroidin kombine edildiği ileri yaş hastalarda pnömoni riski artabilmektedir. KOAH'da yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin klinik kanıtlar yetersizdir.**

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

##### *Farmakokinetik etkileşimler:*

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

##### *Farmakodinamik etkileşimler:*

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

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

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol, beta<sub>2</sub>-sempatomimetiklere karşı kardiyak toleransı azaltabilir.

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

Halojenli hidrokarbon yapısındaki anestezi ilaçlarla birlikte kullanıldığında aritmi riski artar.

Diğer beta-adrenerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif etki görülebilir.

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

Budesonid ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Gebelikte, SYMBİCORT FORTE 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 çalışmaları, çok yüksek sistemik dozların kullanıldığı üreme çalışmaları 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 çalışmaları glukokortikosteroidlerin malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bu durum, önerilen dozların verildiği insanlarda aynı değildir.

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

##### **Gebelik dönemi**

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

##### **Laktasyon dönemi:**

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

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

SYMBİCORT FORTE'un araç ve makine kullanmaya herhangi bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

SYMBICORT FORTE, 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 yan etkilerdir. Bu etkiler hafiftir ve tedavinin birkaç günü içinde kaybolurlar. Budesonidin KOAH'da kullanıldığı 3 yıllık bir klinik çalışmada deride morarma %10 ve pnömoni %6 sıklıkla görülürken plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla %4 ve %3 olarak saptanmıştır (sırasıyla p<0.001 ve p<0.01).

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).

|                                                               |                |                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>                        | Yaygın         | Orofarinksde Candida enfeksiyonları                                                                                                                                             |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>                        | Seyrek         | Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon                                                |
| <b>Endokrin hastalıkları</b>                                  | Çok seyrek     | Cushing's sendromu, Sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri örn. adrenal supresyon, büyüme gerilemesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom |
| <b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>                   | Seyrek         | Hipokalemi                                                                                                                                                                      |
|                                                               | Çok seyrek     | Hiperglisemi                                                                                                                                                                    |
| <b>Psikiyatrik hastalıklar</b>                                | Yaygın olmayan | Ajitasyon, huzursuzluk, sinirlilik, 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>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 değişkenlik                                                                                                                                                      |
| <b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b> | Yaygın         | Boğazda hafif bir iritasyon, 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).

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.

#### 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 SYMBICORT FORTE 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:*

SYMBİCORT FORTE, 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 antienflamatuvar 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<sub>2</sub>-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.

**SYMBİCORT FORTE TURBUHALER :**

**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, SYMBİCORT'un 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 85 çocuk SYMBİCORT PEDİATRİK TURBUHALER'in 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 TURBUHALERin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, iyi tolere edilmiştir.

**KOAH:**

KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, SYMBİCORT'un, akciğer fonksiyonu ve alevlenme sıklığı (uygulanan oral steroid ve/veya antibiyotik kürü ve/veya hospitalizasyon sayısı ile belirlenir) üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmalara alınan hastaların ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri normal değerlerin %36'sıdır. Bir yıldaki ortalama alevlenme sayısında (yukarıda belirtildiği gibi), formoterol ile tek başına tedavi ya da plaseboya göre SYMBİCORT ile belirgin bir azalma sağlanmıştır (ortalama sıklık SYMBİCORT grubunda 1.4, plasebo/formoterol grubunda 1.8-1.9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı SYMBİCORT kullanan grupta biraz daha azdır (SYMBİCORT 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 SYMBİCORT, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim :

SYMBİCORT FORTE TURBUHALER 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, SYMBİCORT FORTE TURBUHALER 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 SYMBİCORT FORTE TURBUHALER'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, TURBUHALER aracılığıyla inhale edilen budesonidin akciğerlere ulaşan miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik yararlanması, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır.

İnhale edilen formoterol hızla emilir ve 10 dakika içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan çalışmalarda, TURBUHALER 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-β-hidroksibudesonid ve 16-α-hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid aktivitesi budesonidin aktivitesinin %1'inden azdır. Budesonid ve formoterol arasında herhangi bir metabolik etkileşim ya da yer değiştirme reaksiyonları olduğuna ilişkin bulgu yoktur.

#### Eliminasyon:

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

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

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

### **5.3 Klinik öncesi 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 (süt proteinleri içeren).....491 mikrogram/doz

### **6.2 Geçimsizlikler**

-

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kapağı sıkıca kapalı olacak şekilde saklanmalıdır.

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

Plastik inhalatör.

İnhalatörde kullanılan plastik materyaller; PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.  
Büyükdere Cad.Yapı Kredi Plaza, B-Blok  
Kat 4, Levent – İstanbul tarafından ithal edilmiştir

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

Ruhsat No: 114/24

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

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 04.07.2008

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

*Sağlık Bakanlığı onay tarihi:*