

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYMBICORTTURBUHALER 160/4.5 mcg/ doz inhalasyon için toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Hastaya ulaşan her doz (ağız parçasından çıkan doz):

Budesonid.....160 mikrogram/inhalasyon

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

içerir.

Hastaya ulaşan 160 mikrogram budesonid, 200 mikrogram ölçülü doza ve hastaya ulaşan 4.5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat, 6 mikrogram ölçülü doza karşılık gelir.

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir).....730 mikrogram/hastaya ulaşan doz  
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon için toz.

Beyaz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Astım:

Astım semptomlarının düzeltilmesi, kontrol altına alınması ve astım atağı riskinin azaltılması amacıyla kullanılır.

##### 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

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

##### Astım

SYMBICORT'un 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  $\beta_2$ -agonist ve kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar verilmelidir.

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

SYMBICORTiçin üç tedavi yaklaşımı söz konusudur:

- A. SYMBICORTidame tedavisi:** Düzenli idame tedavi olarak SYMBICORTile birlikte kurtarıcı nitelikte ayrıca bir hızlı etki eden bronkodilatör alınır.
- B. SYMBICORTidame ve semptom giderici tedavi:** SYMBICORTdüzenli idame tedavi olarak ve aynı zamanda ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır.
- C. SYMBICORTanti-inflamatuar kurtarıcı tedavi (hafif astım):** SYMBICORT, astım semptomlarının hafifletilmesi ve semptomları giderici amaçlı alınır.

#### **A. SYMBICORTidame 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.

*Adölesanlar (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 inhale kortikosteroidle kombine uzun etkili bronkodilatöre ihtiyacı olduğu düşünülüyor ise, doz titre edilerek ulaşılan etkili en düşük doz, günde tek doz SYMBICORTolarak kullanılabilir.

Ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör kullanımının artması, altta 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 mevcuttur (80 mikrogram/4.5 mikrogram/inhalasyon).

*6 yaşın altındaki çocuklar:* Bu konuyla ilgili kısıtlı veri olduğu için, SYMBICORT6 yaşından küçük çocuklar için önerilmez.

#### **B. SYMBICORTidame ve semptom giderici tedavi**

SYMBICORTdüzenli idame tedavi olarak ve ihtiyaç halinde semptomları gidermek amaçlı alınır. Hastalara, kurtarıcı olarak SYMBICORT'u her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

SYMBICORT'un 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 SYMBICORTalan hastalarda, doza bağımlı advers etkiler açısından yakın takibe ihtiyaç vardır.

*Önerilen dozlar:*

*Erişkinler ve adölesanlar (12 yaş ve üzeri):* Önerilen idame doz günde 2 inhalasyondur. Doz, sabah ve akşam birer inhalasyon veya sabah 2 ya da akşam 2 inhalasyon olarak alınabilir. Bazı hastalar için günde iki kez 2 inhalasyonluk idame doz uygun olabilir. Hastalar, ihtiyaç halinde semptomların giderilmesine yönelik, ilave olarak 1 inhalasyon almalıdırlar. Birkaç dakika sonra semptomlar devam ederse ilave bir inhalasyon uygulanmalıdır. Bir defada 6 inhalasyondan fazla uygulanmamalıdır.

Normal şartlarda ihtiyaç duyulan toplam günlük doz 8 inhalasyondan fazla değildir. Bununla birlikte sınırlı bir süre için toplam günlük doz 12 inhalasyona kadar çıkabilir. Günde 8 inhalasyondan fazla kullanan hastalara mutlaka medikal yardım almaları önerilmelidir. Bu hastalar tekrar değerlendirilmeli ve idame tedavileri tekrar gözden geçirilmelidir.

*12 yaşın altındaki çocuklar:* 12 yaşın altındaki çocuklar için SYMBICORT'un idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

### **C. SYMBICORTanti-inflamatuar kurtarıcı tedavi (hafif hastalığı olan hastalar).**

SYMBICORT, ortaya çıktıklarında astım semptomlarının hafifletilmesi için ve hasta tarafından bir astım atağına dönüşebileceği düşünülen semptomların giderici tedavisi için ihtiyaç halinde alınır. Hastalara semptomların giderilmesi için SYMBICORT'u her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

*Önerilen dozlar:*

*Erişkinler ve adölesanlar (12 yaş ve üzeri):*

Hastalar semptomlara yanıt olarak ihtiyaç halinde 1 inhalasyon SYMBICORT almalıdır. Semptomlar birkaç dakika sonra devam ederse, 1 ek inhalasyon alınmalıdır. Tek seferde 6'dan fazla inhalasyon yapılmamalıdır.

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 değerlendirilmelidir.

### **KOAH**

*Önerilen dozlar:*

*Yetişkinler:* Günde iki kez 2 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 bilgilendirmek önemlidir:

- Her inhaler ile birlikte kutunun içinde yer alan Hasta kullanım talimatında TURBUHALER'in kullanımı ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.
- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, TURBUHALER'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.
- Hasta, inhalatör ağızda iken asla nefes vermemelidir.
- Kullanımdan sonra TURBUHALER'in kapağı kapatılmalıdır.
- Hasta, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltmak için her idame dozdan sonra ağızını suyla çalkalamalıdır. Ağızda ve boğazda pamukçuk oluşursa ihtiyaç duyulan her inhalasyondan sonra hasta ağızını su ile çalkalamalıdır.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklar için SYMBICORT'un idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda özel doz gereksinimi 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**

Doz tavsiyesi

Astım semptomları kontrol altına alındığında, SYMBICORT dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülmelidir. Tedavi kademeli olarak azaltılırken hastaların düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu durumda, SYMBICORT'un etkili en düşük dozunun kullanılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hastalara kurtarıcı inhaler olarak SYMBICORT'u (SYMBICORT idame ve semptom giderici tedavi kullanan astım hastaları için) veya başka bir hızlı etki eden bronkodilatör ilacı (idame tedavide sadece SYMBICORT kullanan tüm hastalar için) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, asemptomatik olsa bile SYMBICORT'un idame dozunu doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir. SYMBICORT'un profilaktik kullanımı, örn. egzersiz öncesi, çalışılmadı. SYMBICORT'un semptom giderici inhalasyonları, astım semptomlarına yanıt olarak alınmalıdır, ancak düzenli profilaktik kullanıma yönelik değildir, örn. egzersizden önce. Böyle bir kullanım için, ayrı bir hızlı etkili bronkodilatör düşünülmemelidir.

Tedavi sonlandırılacağı zaman dozun azaltılması ve aniden kesilmemesi önerilir. Astım tanısını doğrulamak için geçici olarak kullanımı dışında, inhale kortikosteroidlerin tamamen kesilmesi uygun değildir.

Orofarengeal kandida enfeksiyonu (bkz. Bölüm 4.8) oluşma riskini azaltmak için hastalara, idame dozun her inhalasyonundan sonra ağızlarını suyla çalkalamaları öğütlenmelidir. Pamukçuk oluşması durumunda hastalar, gerekli inhalasyon dozunun ardından da ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

#### Hastalığın Kötüleşmesi

SYMBICORT ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan SYMBICORT ile tedaviye devam etmesi, fakat SYMBICORT'a başladıktan sonra astım semptomlarının kontrol altına alınamaması veya kötüleşmesi durumunda tıbbi destek istemesi öğütlenmelidir.

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da SYMBICORT'un önerilen en yüksek dozundan daha fazla inhalasyon ihtiyaç halinde doktoruna başvurmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). 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 bir kortikosteroid verilmesi ya da bir enfeksiyon varsa antibiyotik verilmesi uygundur.

SYMBICORT tedavisine, alevlenme sırasında veya eğer astımda akut yada belirgin bir kötüleşme var ise başlanmamalıdır.

#### Oral tedaviden inhale tedaviye geçiş

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal fonksiyonların bozulduğuna dair bulguları olan hastalar SYMBICORT tedavisine alınırken dikkatli olunmalıdır.

İnhalasyonla alınan budesonid tedavisinin yararı, oral steroide duyulan gereksinimi en aza indirmesidir, ancak oral steroidlerden geçiş yapan hastalar, önemli bir süre boyunca adrenal rezerv bozukluğu riski altında kalabilir. Oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra adrenal bozukluğun düzelmesi uzun zaman alabilir. Dolayısıyla oral steroid bağımlı hastalar inhale budesonide transfer edildiğinde, önemli bir süre boyunca adrenal fonksiyon bozukluğu riski altında kalabilir. Bu gibi durumlarda HPA aksının fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Oral tedaviden SYMBICORT'a geçilirken, alerjik veya artiritik belirtiler görünümünde rinit, egzema ve kas eklem ağrısı gibi genel olarak daha düşük bir sistemik steroid etkisi 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 gerekebilir.

Geçmişte acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüş olan ya da uzun süre yüksek doz inhale steroid kullanmış hastalar da risk altında olabilir.

#### Diğer ilaçlarla etkileşimler

SYMBICORT 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, SYMBICORT'dame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

#### Özel durumlarda dikkat edilmesi gerekenler

SYMBICORT, 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 şiddetli kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Yüksek dozda  $\beta_2$ -agonist tedavisi, ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir.  $\beta_2$ -agonistlerin hipokalemiye neden olan veya ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi hipokalemik etkilerini potansiyalize eden diğer ilaçlarla birlikte kullanılması,  $\beta_2$ -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 şiddetli 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.

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

#### Sistemik etkiler

İnhale herhangi bir kortikosteroid, özellikle yüksek dozda uzun süre kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal yetmezlik, çocuk ve adölesanlarda gelişme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda

azalma, katarakt, glokom ve daha nadir olarak, psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya (özellikle çocuklarda) agresyonu kapsayan çeşitli psikolojik veya davranışsal etkilerdir (bkz. Bölüm 4.8).

Kemik yoğunluğu üzerine potansiyel etkiler, özellikle uzun süre yüksek doz 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 mcg (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mcg (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. SYMBICORT'un daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu görülebilir. Hastanın bulanık görme veya diğer görme bozukluğu semptomları ile karşılaşması durumunda, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra rapor edilen katarakt, glokom gibi olası hastalıkların veya santral seröz koryoretinopati (CSCR) gibi nadir görülen hastalıkların değerlendirilmesi için bir göz doktoruna sevk edilmesi düşünülmelidir.

#### Adrenal supresyon

İnhale budesonid veya tamamlayıcı sistemik steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.

Yüksek dozlarda, özellikle önerilenden daha yüksek dozlarla inhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi, klinik açıdan önemli adrenal baskılanmaya neden olabilir. Bu nedenle, ağır enfeksiyonlar veya elektif operasyon uygulanacak dönemler gibi stres durumlarında, ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Steroid dozlarında hızlı azalma, akut adrenal krizleri tetikleyebilir. Akut adrenal kriz sırasında görülebilecek belirti ve bulgular kısmen belirsiz olabilir, ancak anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç düzeyinde azalma, nöbet, hipotansiyon ve hipoglisemiye kapsayabilir.

#### Paradoksal bronkospazm

İnhalasyon yoluyla uygulanan diğer tedavilerde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani bir artış ile birlikte paradoksal bronkospazm görülebilir. Bu durumda SYMBICORT ile tedavi hemen kesilmeli, hasta tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse başka bir tedaviye geçilmelidir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre iyi yanıt verir ve hızla tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### KOAH hastaları

FEV1 değeri öngörülen normale göre bronkodilatör öncesi >%50 ve bronkodilatör sonrası <%70 olan KOAH'lı hastalarda SYMBICORT kullanımının uygun olduğuna dair veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.1).

İnhale kortikosteroid alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış olduğuna dair kanıt bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

İnhale kortikosteroid 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 risik faktörleri arasında; sigara içimi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

### Pediyatrik Popülasyon

Uzun süre inhale kortikosteroid alan çocukların büyümeleri düzenli olarak izlenmelidir. Büyüme yavaşlarsa, inhale kortikosteroid dozunun astım kontrolünün sağlandığı mümkün olan en düşük doza 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, inhale steroid kullanan çocuk ve adölesanların büyük çoğunun nihai 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.

### Yardımcı madde uyarısı

SYMBICORT laktoz içerir (<1 mg/inhalasyon). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukozgalaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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 artırabileceklerinden 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, SYMBICORTidame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

Günde bir kez 200 mg şeklinde uygulanan güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol, eş zamanlı 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 eş zamanlı uygulandığında plazma düzeylerinde belirgin artışlar olabileceğini (ortalama dört kat) ortaya koymaktadır.

#### *Farmakodinamik etkileşimler*



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

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

Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol,  $\beta_2$ -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 bronkodilatör etki görülebilir.

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

Hipokalemi  $\beta_2$ -agonisti tedavisinden kaynaklanabilir ve etkisi ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretiklerle eş zamanlı tedavi nedeniyle güçlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Budesonid ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

İlaç etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **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.

- SYMBICORT (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.
- SYMBICORT'un bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

## **Gebelik dönemi**

Gebelikte, SYMBICORT 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 iki durumla ilişkili değildir.

Hayvan çalışmalarında, aşırı miktarda prenatal glukokortikoid alımının intrauterin gelişim geriliği ve yetişkin kardiyovasküler hastalığa; teratojenik doz aralığının altındaki maruziyetlerin ise glukokortikoid reseptör yoğunluğu, nörotransmitter döngüsü ve davranışlarda kalıcı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.

SYMBICORT'un 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.

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

## **Üreme Yeteneği / Fertilite**

Budesonidin fertilite üzerindeki potansiyel etkisi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Formoterol ile yapılan hayvan üreme çalışmaları, yüksek sistemik maruziyette erkek sıçanlarda bir miktar azalmış fertilite (üreme yeteneği) göstermiştir.

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

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

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

SYMBICORT, 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;  $\beta_2$ -agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpasyon gibiyan 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).

<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Yaygın	Orofarengeal kandida enfeksiyonları, pnömoni (KOAHLı hastalarda)
<b>Bağıışıklık sistemi hastalıkları</b>	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları; örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon
<b>Endokrin hastalıkları</b>	Çok seyrek	Cushing sendromu, sistemik kortikosteroid etkilerinin bulgu veya belirtileri; örn. adrenal supresyon, gelişme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Seyrek	Hipokalemi
	Çok seyrek	Hiperglisemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Ajitasyon, psikomotor hiperaktivite, anksiyete, uyku bozuklukları
	Çok seyrek	Depresyon, davranış bozuklukları (esas olarak çocuklarda)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Yaygın	Baş ağrısı, tremor
	Yaygın olmayan	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları
<b>Göz hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)
	Çok seyrek	Katarakt ve glokom
<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	Kas krampları

### Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Orofarengeal kandida enfeksiyonu ilaç birikiminden kaynaklanmaktadır. Hastalara her idame dozundan sonra ağızlarının su ile çalkalanmasının önerilmesi, riski en aza indirir. Orofarengeal kandida enfeksiyonu genelde inhale kortikosteroid tedavisini kesmeye gerek kalmadan topikal antifungal tedaviye cevap verir. Eğer orofarinkste pamukçuk oluşursa da, hastalar gerekli inhalasyon dozunun ardından da ağızlarını su ile çalkalamalıdır.

Diğer inhalasyon tedavileriyle 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. SYMBICORT derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa bir alternatif tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhale kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal yetmezlik, çocuklar ve adolesanlarda gelişme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomdur. Enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık ve stres koşullarına adaptasyonda azalma da meydana gelebilir. Etkiler muhtemelen doza, uygulama süresine, birlikte kullanılan veya daha önceki steroid maruziyetine ve bireysel duyarlılığa bağlıdır.

$\beta_2$ -agonistlerle tedavi, insülin, serbest yağ asitleri, gliserol ve keton cisimlerinin kan düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Pediyatrik popülasyon

Inhale kortikosteroidler ile uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak görüntülenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

#### Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Formoterolün doz aşımı durumunda tremor, baş ağrısı ve palpasyon gibi  $\beta_2$ -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, güvenlik 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 tedavisinin kesilmesi gerekirse, inhale kortikosteroid tedavisinin uygulanması düşünülmelidir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıkları için kullanılan ilaçlar: Adrenerjikler, İnhalanlar

ATC kodu: R03AK07

#### Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

SYMBICORT, formoterol ve budesonid içerir. 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 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 agonisttir.

Bronkodilatör 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**

##### *SYMBICORT ile antiinflamatuar semptom gidericitedavi*

12 yaş ve üzeri, hafif astımı olan toplam 8064 hasta, 2 çift kör etkililik ve güvenlilik çalışmasına (SYGMA 1 ve SYGMA 2) dahil edilmiştir ve bu hastalardan 3384'ü 12 ay boyunca SYMBICORT antiinflamatuar semptom gidericitedavisine randomize edilmiştir. Hastaların yalnızca ihtiyaç halinde kısa etkili  $\beta_2$  agonist (SABA) tedavisinde kontrolsüz olmaları veya ihtiyaç halinde düşük doz ICS (İnhale kortikosteroid) veya lökotrien reseptör agonisti artı SABA tedavisinde kontrol altında olmaları gerekiyordu.

Her iki çalışmada da SYMBICORT antiinflamatuar semptom gidericitedavi (ihtiyaç halinde semptomlara yanıt olarak kullanılan SYMBICORT 200/6), ihtiyaç halinde SABA ile birlikte kullanılan budesonid 200  $\mu$ g (günde 2 1 inhalasyon) ile karşılaştırılmıştır. SYGMA 1 ayrıca SYMBICORT antiinflamatuar tedavisini ihtiyaç halinde tek başına kullanılan SABA ile karşılaştırmıştır.

Sırasıyla SYGMA 1 ve SYGMA 2'de, çalışmaya alınmadan önce yapılan doktor değerlendirmesine göre, hastaların %44,5'i ve %46,3'ü ihtiyaç halinde SABA tedavisi kontrol altında değildi ve hastaların %55,5'i ve %53,7'si ihtiyaç halinde düşük doz ICS veya lökotrien reseptör antagonistleri artı SABA tedavisi ile kontrol altında tutulmuştu. Başlangıçta, SYGMA 1 ve SYGMA 2'deki hastaların medyan yaşı sırasıyla 40 ve 41'di (her iki çalışmada da genel aralık 12 ila 85 yaş), hastaların %12,5'i ile %9,8'i adolesandı ( $\geq 12$  ila  $< 18$  yaş) ve hastaların yaklaşık %7 ile %9'u 65 yaşın üzerindeydi, %87 ile %84,3'ü hiç sigara içmemişti, %10,3 ile %13,1'i sigarayı bırakmıştı, %2,7 ile %2,6'sı halen sigara içiyordu ve %19,7 ile %22'si, çalışmaya kaydolmadan önceki 12 ay içinde ciddi bir alevlenme yaşamıştı.

SYGMA 2'de, SYMBICORT antiinflamatuar semptom giderici tedavi, şiddetli alevlenmelerin oranı açısından, ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid'in idame dozu ile karşılaştırılabilir düzeydeydi (Tablo 1). Medyan ICS yükünde %75'lik bir azalma ile, idame ICS tedavisine bağlı kalınmasına gerek kalmadan şiddetli alevlenmeye karşı koruma sağlanmıştır. SYGMA 1, SYMBICORT antiinflamatuar semptom giderici tedavisinin, ihtiyaç halinde tek başına kullanılan SABA ile kıyaslandığında yıllık şiddetli alevlenmelerde %64 oranında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı düşüş sağladığını göstermiştir. Orta ila şiddetli alevlenmelerin yıllık oranındaki düşüş (%60), şiddetli alevlenmeler için gözlenen ile tutarlıydı (Risk Oranı (RO): 0,4 (%95 Güven Aralığı (GA): 0,32, 0,49);  $p < 0,001$ ).

SYGMA 1'de, SYMBICORT antiinflamatuar semptom giderici tedavisi ihtiyaç halinde tek başına kullanılan SABA ile karşılaştırıldığında daha üstün günlük astım semptomu kontrolü sağlamıştır (Olasılık oranı (OO): 1,14 (1,00 ila 1,30);  $p = 0,046$ ), bu da astımın iyi kontrol edildiği haftaların ortalama yüzdesinin sırasıyla %34,4 ve %31,1 olduğunu göstermektedir. Astım semptom kontrolü, ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen

budesonid Turbuhaler'in idame dozu ile karşılaştırıldığında, SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisi için daha düşüktü (OR: 0,64 (2- taraflı %95 GA 0,57, 0,73; eşdeğerlik için GA alt sınırı  $\geq 0,8$ ), bu da astımın iyi kontrol edildiği haftaların ortalama yüzdesinin sırasıyla %34,4 ve %44,4 olması ile gösterilmektedir. SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisi gören hastalarda astım kontrolünde iyileşmeler (Astım Kontrol Anketi (ACQ-5) ile tanımlandığı gibi), ihtiyaç halinde tek başına SABA kullanan hastalardaki iyileşmelerden daha üstündü (fark için tahmin: -0,15 (-0,20, -0,11);  $p < 0,001$ ). Önceden belirlenmiş hiyerarşik test stratejisine uygun olarak, astımın iyi kontrol edildiği haftalar dışında, bu çalışmadan elde edilen tüm diğer etkililik sonuçları, nominal istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Astım kontrolündeki iyileşmeler, ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid Turbuhaler'in idame dozu ile karşılaştırıldığında, SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisi için daha düşüktü (SYGMA 1 fark için tahmin: 0,15 (0,10, 0,20); SYGMA 2: 0,11 (0,07, 0,15); her ikisi için de  $p < 0,001$ ). Her iki karşılaştırma için tedavilerin ACQ-5'e göre etkililiklerindeki ortalama farklılıklar klinik açıdan anlamlı değildir (0,5'e eşit ya da üzerindeki farkla değerlendirildiği gibi). Bu sonuçlar, gerçek hayatta beklenenden çok daha yüksek budesonid idame dozuna bağlı kalınan bir klinik çalışma ortamında gözlemlenmiştir.

SYGMA çalışmalarında, başlangıça kıyasla akciğer fonksiyonundaki artışlar (ortalama bronkodilatör öncesi FEV1), ihtiyaç halinde tek başına SABA alan hastalara kıyasla SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü. İhtiyaç halinde SABA ile verilen budesonid'in idame dozu ile karşılaştırıldığında, SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisi için istatistiksel açıdan önemli daha küçük artışlar gözlenmiştir. Her iki karşılaştırma için, tedavilerin etkililiğindeki ortalama farklar küçüktü (yaklaşık 30 ila 55 mL olup bu da başlangıç ortalamasının yaklaşık %2'sine eşittir).

Genel olarak, SYGMA çalışmalarının sonuçları, hafif astımı olan hastalarda ihtiyaç halinde SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisinin SABA'dan daha etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, bu çalışmalar SYMBICORTantienflamatuvar semptom giderici tedavisinin, ICS tedavisine uygun hafif astım hastaları için alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 1: SYGMA 1 ve 2'deki şiddetli alevlenmelerin özeti**

Çalışma	Tedavi grupları <sup>a</sup>	N	Şiddetli alevlenmeler <sup>b</sup>	
			Olay sayısı	Alevlenmeler/ hasta-yılı
SYGMA 1	İhtiyaç halinde SYMBICORTTurbuhaler 200/6	1277	77	0,07
	İhtiyaç halinde Terbutalin Turbuhaler 0,4 mg	1277	188	0,20 <sup>c</sup>
	Günde iki kez Budesonid Turbuhaler 200 µg + ihtiyaç	1282	89	0,09 <sup>d</sup>

	halinde terbutalin Turbuhaler 0,4 mg			
SYGMA 2	İhtiyaç halinde SYMBICORTTurbuhaler 200/6	2084	217	0,11
	Günde iki kez Budesonid Turbuhaler 200 µg + ihtiyaç halinde terbutalin Turbuhaler 0,4 mg	2083	221	0,12 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Budesonid Turbuhaler 200 µg (ölçülü doz; Pulmicort Turbuhaler); Terbutalin Turbuhaler 0,4 mg (uygulanan doz; M3 versiyonu).

<sup>b</sup> Astım nedeniyle hastaneye yatış/acil servis tedavisi veya oral steroid tedavisi olarak tanımlanır.

<sup>c</sup> İhtiyaç halinde SYMBICORT ile ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg karşılaştırılması için alevlenme oranındaki azalma istatistiksel açıdan önemlidir ( $p < 0,001$ ).

<sup>d</sup> SYGMA 1'de ihtiyaç halinde SYMBICORT Turbuhaler ile günde 2 kez 200 µg budesonid + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg karşılaştırıldığında alevlenme oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir ( $p = 0,279$ ).

<sup>e</sup> İhtiyaç halinde SYMBICORT, SYGMA 2'deki şiddetli alevlenme oranını azaltmada günde iki kez 200 µg budesonid + ihtiyaç halinde terbutalin 0,4 mg ile eşdeğerti. Oran oranı için %95 GA üst sınırı (1,16), önceden belirlenmiş eşdeğerlik sınırının (1,20) altındaydı.

SYGMA 1'de ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen sürenin analizi, 1 yıllık tedavi süresi boyunca SYMBICORT antienflamatuvar semptom giderici tedaviye kıyasla ihtiyaç halinde SABA için ciddi bir alevlenme yaşama olasılığının, %56'lık risk azalması ile istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Tehlike Oranı (TO): 0,44 (0,33, 0,58);  $p < 0,001$ ). Ciddi bir alevlenme yaşama olasılığı açısından SYMBICORT antienflamatuvar semptom giderici tedavisi ile ihtiyaç halinde SABA ile birlikte verilen budesonid idame dozu arasında fark bulunmuyordu.

#### *SYMBICORT'un idame tedavide klinik etkililiği*

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. 2 ayrı 12 haftalık çalışmada, SYMBICORT'un akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün ayrı ayrı kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidten ise üstün olduğu görülmüştür. İhtiyaç halinde tüm tedavi kollarında kısa etkili bir  $\beta_2$ -agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık 1 çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 265 çocuk SYMBICORT idame dozu ile (80/4.5 mikrogram/inhalasyon kombinasyonu ile günde 2 kez, 2 inhalasyon şeklinde) ve ihtiyaç halinde kısa etkili bir  $\beta_2$ -agonist ile tedavi edilmişlerdir. Her iki çalışmada akciğer fonksiyonunda düzelme görülmüştür ve tedavi, budesonidin karşılık gelen dozu ile kıyaslandığında, daha iyi tolere edilmiştir.

#### *SYMBICORT'un idame ve semptom giderici tedavisinde klinik etkililiği*

6 veya 12 ay süren 5 adet çift-kör etkililik ve güvenlilik çalışmasında 4447 hastanın SYMBICORT idame ve semptom giderici tedavi için randomize edildiği toplam 12076 astım hastası yer almıştır. İnhalasyon glukokortikosteroidlerin kullanılmasına rağmen çalışmalara alınan hastaların semptomatik olması gerekmiştir.



5 adet çalışmadaki bütün karşılaştırma gruplarında, SYMBICORT ile idame ve semptom giderici tedavinin şiddetli alevlenmelerde hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan 2'sinde SYMBICORT ile idame ve semptom giderici tedavi, yüksek idame dozunda SYMBICORT ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin (çalışma 735) ve benzer idame dozda SYMBICORT ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (2'de) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735' de akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü ve semptom giderici tedavi kullanımı tüm tedavi gruplarında benzerdir. Çalışma 734' de, her iki tedavi ile karşılaştırıldığında, semptomlar ve semptom giderici tedavi gereksinimi azalmış, akciğer fonksiyonu düzelmiştir. 5 çalışmanın kombine analizinde, SYMBICORT ile idame ve semptom giderici tedavi uygulanan hastalara, tedavi günlerinin % 57'sinde herhangi bir semptom giderici tedavi uygulanmamıştır. Tolerans gelişimine dair herhangi bir veri elde edilmemiştir.

**Tablo 2 Klinik çalışmalarda ciddi alevlenmeler**

Çalışma no. Süre	Tedavi grupları	N	Ciddi alevlenmeler <sup>a</sup>	
			Vaka	Vaka/hasta-sene
Çalışma 735 6 ay	SYMBICORT 160/4,5 mcg bd+ ihtiyaç halinde	1103	125	0,23 <sup>b</sup>
	SYMBICORT 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	SYMBICORT 160/4,5 mcg bd+ ihtiyaç halinde	1107	194	0,19 <sup>b</sup>
	SYMBICORT 160/4,5 mcg bd+ formoterol 4,5 mcg (ihtiyaç halinde)	1137	296	0,29
	SYMBICORT 160/4,5 mcg bd+ terbutalin 0,4 mg (ihtiyaç halinde)	1138	337	0,37

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

<sup>b</sup> Alevlenme sıklığında azalma her iki karşılaştırmada için istatistiksel (P değeri < 0,01) olarak önemlidir.

Yukarıda belirtilen 5 çalışma ile 160/4,5 mikrogram ve günde 2 kez 2 inhalasyon şeklinde daha yüksek bir idame dozun kullanıldığı ek bir çalışmayı kapsayan 6 çift-kör çalışmada adölesanlar ve erişkinlerde kıyaslanabilir bir etkililik ve güvenilirlik ortaya konmuştur. Bu değerlendirmeler 1847'si adölesan olan 14385 astım hastasını temel almıştır. Budesonid/formoterol idame tedavisi ve semptom giderici tedavi olarak en az bir gün

boyunca 8'den fazla inhalasyon alan adölesan hastaların sayısı sınırlıdır ve bu biçimde kullanım seyrek bir durumdur.

Akut astım semptomlarından ötürü medikal müdahale gereken hastalar ile yapılan diğer 2 çalışmada SYMBICORT, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterola benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

## **KOAH**

Orta - ağır şiddetli KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı 12 aylık çalışmada, SYMBICORT'un , 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 SYMBICORT ile belirgin bir azalma sağlanmıştır (ortalama sıklık SYMBICORT grubunda 1,4, plasebo/formoterol grubunda 1,8-1,9). Her bir hastada 12 ay boyunca oral kortikosteroid kullanılan gün sayısı SYMBICORT kullanan grupta biraz daha azdır (SYMBICORT 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 SYMBICORT, formoterol ile tek başına tedaviye göre daha üstün değildir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

SYMBICORT ve bileşimindeki budesonid ve formoterolü tek başına içeren ilaçların, budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımları açısından biyoşdeğer olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bileşimindeki maddeleri tek başına içeren ilaçlarla kıyaslandığında, SYMBICORT 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 SYMBICORT'un uygulanmasından sonra her bir maddenin farmakokinetik parametreleri karşılaştırılabilir. Budesonid, kombinasyon şeklinde uygulandığında, eğri altındaki alanı (EAA) 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 akciğerlerdeki birikim miktarı, hastaya ulaşan dozun %32-44'ü kadardır. Uygulanan dozun sistemik biyoyararlanımı, hastaya ulaşan dozun yaklaşık %49'u kadardır. 6-16 yaş arası çocuklarda, akciğerdeki birikim, aynı doz verilen yetişkinlerle aynı aralıktadır. Sonuçtaki plazma konsantrasyonları saptanmadı.

İnhale edilen formoterol hızla emilir ve 10 dakika içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yapılan çalışmalarda, TURBUHALER aracılığıyla inhale edilen formoterolün

akciğerlerdeki birikim miktarı, hastaya ulaşan dozun %28-49'udur. Sistemik biyoyararlanım, 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 ile deformilasyon metabolitleri oluşur, ancak bunlar inaktif konjugatlar olarak görülür). Budesonidin yaklaşık %90'ı karaciğerde 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 reaksiyonu 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 klirensi yüksektir (yaklaşık 1,4 L/dak.) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olur ve metabolitler, aynen ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik klirensi 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 maruziyeti artabilir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Budesonid ve formoterol ile tek başına ya da ikisinin kombinasyonu ile hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarında görülen etkiler Aşırı farmakolojik aktiviteler ile ilişkilidir

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 maruziyetin yüksek olduğu erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve sistemik maruziyetin 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 sütünden elde edilmiştir)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

30°C 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

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

112/34

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

İlk ruhsat tarihi: 08.04.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 08.04.2007

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**