

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROLASTYM 80 mcg/4,5 mcg aerosol inhalasyonu, süspansiyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her püskürtmede hastaya ulaşan doz:

Budesonid.....80 mikrogram/inhalasyon

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

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhaler, süspansiyon

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Astım:

ROLASTYM astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. ROLASTYM, şiddetli astımı olan hastalar için uygun değildir.

ROLASTYM, 6-12 yaş grubundaki çocuklar için uygundur.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

##### Astım:

ROLASTYM'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 beta<sub>2</sub>-agonist ve kortikosteroid veya kortikosteroidi tek başına içeren preparatlar verilmelidir.

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

ROLASTYM için iki tedavi yaklaşımı söz konusudur:

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

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

### **A. ROLASTYM 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 inhale kortikosteroidle kombine uzun etkili bronkodilatatöre ihtiyacı olduğu düşünülüyor ise, doz titre edilerek ulaşılan etkili en düşük doz, günde tek doz ROLASTYM olarak kullanılabilir.

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

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

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

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

ROLASTYM'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 ROLASTYM 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 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:* Çocuklar için sonra ROLASTYM'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

### **Uygulama şekli:**

*ROLASTYM'in doğru kullanımı için tedbirler:*

ROLASTYM aerosol formundadır ve ROLASTYM'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 kullanma talimatında ROLASTYM'in kullanımı ile ilgili kısımlar dikkatle okunmalıdır.
- Akciğerlere yeterli dozun ulaşabilmesi için hasta, ROLASTYM'in ağız parçası aracılığıyla güçlü ve derin nefes almalıdır.
- Hasta, inhalatör ağzında iken asla nefes vermemelidir.
- Kullanımdan sonra ROLASTYM'in kapağı kapatılmalıdır.
- Hasta, ağız ve boğaz bölgesinde pamukçuk oluşma riskini azaltmak için her idame dozdan sonra ağzını suyla çalkalamalıdır. Ağızda ve boğazda pamukçuk oluşursa ihtiyaç duyulan her inhalasyondan sonra hasta ağzını su ile çalkalamalıdır.

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

ROLASTYM'in ön kısmında ne kadar doz kaldığını gösteren bir sayaç bulunmaktadır. Tüpe her basıldığında, ilaç püskürtülerek serbest bırakılacak ve sayaç bir miktar ilerleyecektir. Sayaç 20 dozluk aralıklarla ölçeklendirilmiştir. Sayacın geri saymasına sebep olmamak için, inhaleri düşürmemeye dikkat ediniz.

Doz sayacı, 40 dozdan itibaren kırmızıya dönmeye başlayacaktır. 20 doz kaldığında sayaç tamamen kırmızıyı gösterir; bu, cihazdaki ilaç seviyesinin azaldığına işaret etmektedir. Bu durumda lütfen doktorunuza danışınız. Sayaç 0'ı gösterdiğinde cihazın içerisinde kalan ilaç size tam doz sağlayamayacağı için kullanmayınız. Sayaç üzerindeki sayıları değiştirmeye veya sayacı yerinden çıkartmaya çalışmayınız.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda özel doz gereksinimleri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklar için ROLASTYM'in idame ve semptom giderici tedavi şeklinde kullanımı önerilmemektedir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.**

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

ROLASTYM astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

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

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

Hasta tedaviyi etkisiz bulduğunda ya da ROLASTYM'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 ROLASTYM'i (ROLASTYM idame ve semptom giderici tedavi kullanan hastalar için) veya başka hızlı etki eden bronkodilatatör ilaçlarını (sadece idame tedavide ROLASTYM kullanan tüm hastalar) her zaman yanlarında bulundurmaları öğütlenmelidir.

Hastalar, aseptomatik olasa bile ROLASTYM'in idame dozunu doktorun önerdiği şekilde almaları konusunda bilgilendirilmelidir. ROLASTYM'in profilaktik kullanımı (örneğin

egzersizden önce) henüz araştırılmamıştır. Astım semptomlarına karşılık ROLASTYM'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, ROLASTYM dozunun yavaş yavaş azaltılması düşünülebilir. Tedavi dozu azaltılırken hastanın düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. ROLASTYM'in etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

ROLASTYM tedavisine alevlenme sırasında veya eğer astımda belirgin kötüleşme ya da akut olarak kötüleşen astım var ise başlanmamalıdır.

ROLASTYM ile tedavi sırasında, astımla ilişkili advers etkiler ve alevlenmeler görülebilir. Hastadan ROLASTYM ile tedaviye devam etmesi, fakat ROLASTYM'e başlandıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınmazsa veya kötüleşirse tıbbi destek alması istenmelidir.

Bronkodilatör öncesinde FEV<sub>1</sub> değeri öngörülen normale göre >%50 olan ve bir bronkodilatör sonrasında FEV<sub>1</sub> değeri öngörülen normale göre <%70 olan KOAH'lı hastalarda budesonid/ formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu ile ilgili klinik çalışma verisi yoktur (bkz. Bölüm 5.1).

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

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

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 mcg (ölçülü doz) veya yetişkinlerde günlük 800 mcg (ölçülü doz) dozun kemik mineral yoğunluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir. ROLASTYM'in daha yüksek dozları ile görülen etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

Daha önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle adrenal yetmezliğinin belirtileri varsa, böyle hastalar ROLASTYM 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. Bu gibi durumlarda HPA axis fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

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

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

Oral tedaviden ROLASTYM'e 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 arttırılması gerekebilir.

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 da ağızlarını su ile alkalamalıdırlar.

ROLASTYM 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, ROLASTYM idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

ROLASTYM, 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 ROLASTYM kullanırken dikkatli olunmalıdır. Formoterol QTc-aralığının uzamasına neden olabilir.

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

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

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

### **Pediyatrik Popülasyon**

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.

### **KOAH Hastalarında pnömoni**

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

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

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

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

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

##### *Farmakokinetik etkileşimler:*

CYP P4503A4 ile metabolize olan maddeler tarafından (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin 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, ROLASTYM idame ve semptom giderici tedavi önerilmemektedir.

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

##### *Farmakodinamik etkileşimler:*

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

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, antihistaminikler (terfenadin) ve trisiklik antidepressanlarla 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.

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. Hipokalemi beta<sub>2</sub>-agonisti tedavisinden kaynaklanabilir ve etkisi ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretiklerle eşzamanlı tedavi nedeniyle güçlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Budesonid ve formoterolün astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi gözlenmemiştir.

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

##### **Pediyatrik popülasyonlar**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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

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

- Budesonid/ formoterol fumarat dihidrat kombinasyonu 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.
- Budesonid/ formoterol fumarat dihidrat kombinasyonunun bugün bilinen kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

### **Gebelik dönemi**

ROLASTYM'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Gebelikte, ROLASTYM 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.

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

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

## 4.8 İstenmeyen etkiler

ROLASTYM, 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; Beta<sub>2</sub>-agonistlerle tedavide görülen tremor ve palpasyon gibi yan 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	Orofarinksde Candida enfeksiyonları, Pnömoni (KOAHLı hastalarda)
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Seyrek	Ani veya gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, örn. ekzantem, ürtiker, kaşıntı, dermatit, aniyoödem ve anaflaktik 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
<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	Sersemlik
	Çok seyrek	Tat alma bozuklukları

<b>Göz Hastalıkları</b>	Çok Seyrek	Katarakt ve glokom
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Yaygın	Palpitasyonlar
	Yaygın olmayan	Taşikardi
	Seyrek	Kardiyak aritmiler örn. atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller
	Çok seyrek	Angina pectoris, QTc aralığının uzaması
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Çok seyrek	Kan basıncında değişkenlik
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Yaygın	Boğazda hafif bir iritasyon, öksürme, ses kalınlaşması
	Seyrek	Bronkospazm
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Bulantı
<b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>	Yaygın olmayan	Morarma
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Adale krampları

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

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu çok nadiren paradoksikal bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu durum 10.000 de 1 kişiden azını etkilemekte, doz uygulamasının ardından nefes darlığında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Paradoksikal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. ROLASTYM derhal bırakılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi başlanmalıdır.(bkz. Bölüm 4.4).

Uzun süre özellikle yüksek dozda inhalasyon yoluyla herhangi bir kortikosteroid kullanıldığında sistemik etkiler görülebilir. Bu etkilerin görülme olasılığı oral kortikosteroidlere oranla daha azdır. Oluşabilecek sistemik etkiler; Cushing's sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal yetmezlik, çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokomdur. Enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet ve stres koşullarına adapte olmakta azalma da meydana gelebilir.

Etkiler muhtemelen doza, uygulama süresine, birlikte kullanılan veya daha önceki steroid maruziyetine ve bireysel hassasiyete bağlıdır.

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

Pediyatrik popülasyonlar

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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  $\beta_2$ -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 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 ROLASTYM 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:*

ROLASTYM, 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 antienflamatuvar etki gösteren, semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlayan bir glukokortikosteroiddir. İnhale edilen budesonid, sistemik kortikosteroidlere göre daha az ciddi advers etkilere sahiptir. Glukokortikosteroidlerin bu antienflamatuvar 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<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.

### *Klinik etkililik ve güvenlilik*

#### **Astım**

#### *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. İki ayrı 12 haftalık çalışmada, budesonid/formoterol'ün akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün serbest kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur.

Pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 6-11 yaş arasındaki 265 çocuk budesonid-formoterol'ün 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'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 12076 astım hastası yer almıştır. İn hale glukokortikosteroidlerin kullanılmasına rağmen çalışmalara alınan hastaların semptomatik olması gerekmiştir.

Beş 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), benzer idame dozda Budesonid/formoterol ile birlikte semptom giderici olarak terbutalin ya da formoterolün kullanılması (çalışma 734) (Tablo 1) karşılaştırılmıştır. Çalışma 735' de akciğer fonksiyonu, semptom kontrolü ve semptom giderici tedavi kullanımı tüm tedavi gruplarında benzerdir. Çalışma 734' de, her iki tedavi ile karşılaştırıldığında, semptomlar ve semptom giderici tedavi azaltılmış, akciğer fonksiyonu düzelmiştir. 5 çalışmanın kombine analizinde, Budesonid/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 <sup>a</sup>	
			Vakalar	Vakalar/hasta-sene
<b>Çalışma 735</b> <b>6 ay</b>	<b>Budesonid/formoterol 160/4,5 mcg bd+ ihtiyaç halinde</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></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
<b>Çalışma 734</b> <b>12 ay</b>	<b>Budesonid/formoterol 160/4.5 mcg bd+ihtiyaç halinde</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></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

<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 ile günde iki kez iki inhalasyon düzeyindeki daha yüksek bir idame dozunun kullanıldığı ek bir çalışmayı kapsayan altı çift-kör çalışmada adolesanlar ve erişkinlerde kıyaslanabilir bir etkililik ve güvenilirlik ortaya konmuştur, Bu değerlendirmeler 1847'si adolesan olan 14385 astım hastasını temel almıştır. Budesonid/formoterol idame tedavisi ve semptom giderici olarak en az bir gün boyunca 8'den fazla inhalasyon alan adolesan hastaların sayısı sınırlıdır ve bu biçimde kullanım seyrek bir durumdur.

Akut astım semptomlarından ötürü medikal dikkat gerektiren hastalar ile yapılan diğer iki çalışmada Budesonid/formoterol, bronkokonstrüksiyonda, salbutamol ve formoterola benzer hızda ve etkinlikte rahatlama sağlamıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### Emilim

Budesonid/formoterol kombinasyonu ve bileşimindeki budesonid ve formoterolü tek başına içeren ilaçların, budesonid ve formoterolün sistemik yararlanımları açısından biyodeşdeğer

olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bileşimindeki maddeleri tek başına içeren ilaçlarla kıyaslandığında, budesonid/formoterol ile kortizol baskılanmasında hafif bir artış grlmştir. 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' 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 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'lk miktarı metabolize edilmeden idrarla atılır. Formoterolün sistemik klerensi yüksektir (yaklaşık 1.4 L/dak) ve plazma yarılanma süresi ortalama 17 saattir.

Budesonid, CYP3A4 enziminin katalize ettiği reaksiyonlar ile metabolize olarak atılır. Budesonid metabolitleri, aynen ya da konjuge edilerek böbrekler aracılığıyla atılır. İdrarda değişmemiş halde budesonid miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Budesonidin sistemik

klerensi yüksektir (yaklaşık 1.2 L/dak.) ve intravenöz yoldan uygulandığında plazma eliminasyon yarılanma süresi ortalama 4 saattir.

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

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Hem budesonid hem de formoterol için sistemik maruziyet, uygulanan doz ile lineer bir ilişki içerisindedir.

### **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**

Povidon (PVP) K 25

Polietilen Glikol (PEG) 1000

HFA 227 ea Pharma Grade

### **6.2 Geçimsizlikler**

-

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Donmaktan ve doğrudan gelen gün ışığından korunmalıdır.

Aerosol tüpünü delmeyiniz ve ateşe yaklaştırmayınız.

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

Toz kapağı donanımlı plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiş ölçüm valfli alüminyum vial

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir. Kabın boş olduğu düşünülse bile delinmemeli, kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

Basınçlı kaplarda bulunan inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçların çoğunda olduğu gibi bu ilacın terapötik etkisi kap soğukken azalabilir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.ř.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail:deva@devaholding.com.tr

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

2017/938

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

İlk ruhsat tarihi:19.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**