

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRETİCASONONE 0,5 mg/2 mL nebulizasyon süspansiyonu
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her nebül:

Flutikazon propiyonat (INN).....0,5 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizasyon süspansiyonu

Beyaz, opak, homojen süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antienflamatuar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 16 yaşın üzerindeki adolesanlar: Günde 2 kez 500-2000 mikrogram.

Hastalığın şiddetine göre, hastalara uygun nebülize BRETİCASONONE başlangıç dozu verilmelidir. Daha sonra bireysel yanıtlara göre doz kontrol sağlanana kadar ayarlanmalı veya etkili en düşük doza indirilmelidir.

Akut astım alevlenmelerinin tedavisinde üst limitteki dozun alevlenmenin ardından 7 güne kadar kullanılması önerilmektedir.

Daha sonra dozun azaltılması düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Hastalar inhale BRETİCASONONE tedavisinin profilaktik özelliklerinden ve belirtileri olmadığında dahi düzenli kullanmaları gerektiğinden haberdar olmalıdır.

BRETİCASONONE nebüller hekimin önerdiği şekilde jet nebulizatör ile elde edilen aerosol şeklinde uygulanmalıdır. İlacın verilmesini çok sayıda kriter etkileyebileceğinden nebulizatör cihazının üreticisi tarafından tavsiye edilen kullanma talimatlarına dikkat ediniz.

BRETİCASONONE nebüllerin ultrasonik nebulizatörler ile uygulanması genellikle önerilmez.

BRETİCASONNE nebüller enjekte edilmemelidir.

BRETİCASONNE oral inhalasyon içindir ve bir ağızlık yardımıyla uygulanması tavsiye edilir. Yüz maskesi kullanmak gerektiğinde nazal inhalasyon oluşabilir.

Astımda maksimum iyileşme tedaviye başladıktan sonraki 4-7 gün içinde görülür. Ancak, daha önce inhale steroid almayan hastalarda BRETİCASONNE'un terapötik etkisi tedaviye başlamayı takiben 24 saat içinde görülmüştür.

Eğer hasta, kısa etkili bronkodilatörlerin daha az etkili olmaya başladığını fark ederse veya hasta normalden fazla inhalasyona ihtiyaç duyuyorsa, doktora danışılmalıdır.

Az miktardaki süspansiyonun verilmesini kolaylaştırmak için veya uzun süreli bir uygulama zamanı isteniyorsa BRETİCASONNE kullanılmadan hemen önce sodyum klorür enjeksiyon ile seyreltilebilir.

Nebülizatörler devamlı akış esasına göre çalıştığından nebülize ilacın lokal çevreye salınması olasıdır. Bu nedenle BRETİCASONNE nebüller, özellikle aynı anda birden fazla hastanın nebülizatör kullandığı hastanelerde iyi havalandırılan odalarda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

4-16 yaş arası çocuklar ve adolesanlar: Günde 2 kez 1000 mikrogram.

Daha sonraki idame doz uygulamaları basınçlı, ölçülü dozlu inhaler veya toz formülasyon (Diskus) kullanılarak daha rahat yapılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım tedavisinde kademeli bir program uygulanmalı ve hastanın yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.

BRETİCASONNE nebüller, kısa etkili inhale bronkodilatörün (örneğin salbutamol) de gerekli olduğu durumlarda akut bronkospazm belirtilerinin iyileştirilmesinde tek başına kullanılmak için değildir. BRETİCASONNE nebüller düzenli günlük tedavide ve akut astım alevlenmelerinde anti-enflamatuvar tedavi olarak kullanım içindir.

Acil durumlarda (örn. yaşamı tehdit edici astım) BRETİCASONE nebüller enjektabl veya oral steroidlerin yerine kullanılmaz.

Şiddetli astım, solunum fonksiyon testleri dahil, düzenli medikal takip gerektirir, çünkü hastalarda şiddetli atak ve ölüm riski bulunmaktadır. Akut astım belirtilerini kontrol etmek için kısa etkili inhale beta₂-agonistlerin kullanımının artması, astım kontrolünün bozulduğunu gösterir. Hastalara, kısa etkili rahatlatıcı bronkodilatör tedavisinin etkisinin azaldığını hissettiklerinde veya normalden daha fazla inhalasyona ihtiyaç duyduklarında, doktora danışmaları gerektiği belirtilmelidir. Bu gibi durumlarda hastalar yeniden değerlendirilmeli ve anti-enflamatuvar tedavinin artırılması (örn. inhale kortikosteroid dozunun artırılması veya oral kortikosteroid kürü) düşünülmelidir. Şiddetli astım alevlenmeleri normal şekilde tedavi edilmelidir.

Diabetes mellitus öyküsü olan ya da olmayan hastalarda çok nadir kan glukoz düzeylerinde artış bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8) ve diabetes mellitus hikayesi olan hastalara reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi uygulamadan sonra ani ortaya çıkan hırıltılı solunumla birlikte paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum hızlı etkili inhale bronkodilatörlerle hemen tedavi edilmelidir. BRETİCASONE kullanımı hemen kesilmeli hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Herhangi bir inhale kortikosteroid ile özellikle uzun süre yüksek dozda uygulandığında, sistemik etkiler oluşabilir; bu etkilerin oluşma olasılığı oral kortikosteroidlere göre daha azdır (bkz. Bölüm 4.9). Olası sistemik etkilere Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal süpresyon, çocuklarda ve adolesanlarda büyümede gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt, glokom ve santral seröz korioretinopati ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyonu (özellikle çocuklarda) içeren psikolojik ya da davranışsal etkiler dahildir. Bu nedenle, inhale kortikosteroid dozunun etkili kontrolün sağlandığı en düşük doza titre edilmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.8).

Uzun süreli ve yüksek doz inhale kortikosteroid uygulaması adrenal süpresyon ve akut adrenal krize yol açabilir. Onaylı dozdan yüksek doz flutikazon propiyonat kullanan (tipik olarak \geq 1000 mcg/gün) 16 yaşın altındaki çocuklar özellikle risk altındadır. Akut adrenal krizi tetikleme potansiyeli olan durumlar travma, cerrahi, enfeksiyon ya da dozun ani azaltılmasını içerir. Semptomlar tipik olarak belirgin olmayıp anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, hipoglisemi ve nöbetleri içerir. Stres ya da elektif cerrahi periyotlarında ek sistemik kortikosteroid desteği düşünülmelidir.

Uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisi gören çocukların boylarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyüme yavaşladığında, inhale kortikosteroid dozunun azaltılması amacıyla tedavi gözden geçirilmeli ve astım kontrolünü etkili biçimde sağlayan en düşük doza düşürülmelidir. Ek olarak, hastanın pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

Bazı bireyler birçok hastaya göre inhale kortikosteroid etkilerine karşı daha fazla duyarlılık gösterebilir.

İnhale flutikazon propiyonatın yararları oral steroid ihtiyacını en aza indirmelidir. Buna karşın, oral steroidlerden geçiş yapan hastalar inhale flutikazon propiyonata geçiş yaptıktan sonra önemli bir süre boyunca bozulmuş adrenal rezerv açısından risk altında olmaya devam eder. Advers etkilerin olasılığı bir süre daha devam edebilir. Bu hastalar, elektif prosedürlerden önce adrenal bozukluğun boyutunu belirlemek için özel danışmaya ihtiyaç duyabilir. Rezidüel bozulmuş adrenal yanıtın olasılığı acil durumlarda (tıbbi veya cerrahi) ve strese yol açabilecek elektif durumlarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Hastalara, hastalığın ciddiyetine göre uygun doz verilmelidir; tedavi, astım kontrolünü etkili biçimde sağlayan en düşük doza düşürülmelidir. Kontrol sağlanamıyorsa, sistemik steroid ve/veya antibiyotik kullanımı gerekli olabilir.

Benzer olarak sistemik steroid tedavisinin inhale tedavi ile yer değiştirmesi, önceden sistemik ilaç tarafından kontrol edilen, alerjik rinit veya egzema gibi alerjilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu alerjiler antihistaminik ve/veya steroidler dahil topikal preparatlarla semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

Tüm inhale kortikosteroidlerde olduğu gibi, aktif veya pasif pulmoner tüberkülozu olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

Pazarlama sonrası kullanım sırasında flutikazon propiyonat ve ritonavir alan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkilere neden olan klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle hastaya sağlayacağı potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla değilse flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). BRETİCASON ile tedavi aniden kesilmemelidir.

Oral kortikosteroid ile tedavi edilen hastanın BRETİCASON tedavisine geçirilmesi:

Oral kortikosteroidde bağımlı hastalarda BRETİCASON tedavisine geçişte dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli sistemik steroid tedavisinin neden olduğu adrenokortikal işlev bozukluğunun düzelmesi zaman alabilir.

Uzun süreli ve yüksek doz sistemik steroid kullanan hastalarda adrenokortikal supresyon gelişebilir. Bu hastalarda adrenokortikal işlev düzenli izlenmeli ve sistemik steroid dozu dikkatli biçimde azaltılmalıdır.

Yaklaşık bir hafta sonra sistemik steroid dozu azaltılmaya başlanmalıdır. Doz azaltılması sistemik steroidin idame dozuna uygun olmalı ve haftalık aralıklarla azaltılmalıdır. Genel olarak, günlük 10 mg veya daha az prednizolon (ya da eşdeğeri) idame dozu azaltılırken en az haftalık aralıklarla, en fazla günde 1 mg olarak azaltılmalıdır. Günlük prednizolon idame

dozunun 10 mg'ın üzerinde olduğu durumlarda haftalık aralıklarla daha fazla doz azaltılması uygun olabilir.

Bazı hastalar tedavi kesilmesi sırasında solunum işlevlerinin düzelmesine karşın kendini iyi hissetmeyebilir. Adrenal yetmezliğe ilişkin nesnel belirti bulunmuyor ise, hastalar flutikazon propiyonat tedavisine devam edip sistemik steroidi kesme konusunda desteklenmelidir.

İnhale BRETİCASONNE tedavisine başlamayı takiben sistemik tedavinin bırakılması kademeli olmalıdır ve hastalar astım ataklarının kötüleşmesi, göğüs enfeksiyonu, majör hastalık, cerrahi ve travma gibi stres oluştuğunda ek tedaviye ihtiyaçları olabileceğini belirten uyarıcı steroid kartı taşımaları konusunda teşvik edilmelidir.

Ritonavir, plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu önemli miktarda artırabilir. Bu nedenle, hastaya olan olası yararı sistemik kortikosteroidlere bağlı yan etkilerin riskinden fazla değilse, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Ek olarak, flutikazon propiyonatın diğer güçlü CYP3A inhibitörleri ile kombine edilmesi durumunda sistemik yan etkilerin riski artar (bkz. Bölüm 4.5).

Nebülize BRETİCASONNE ile tedavi gören hastalar klinik durumlarının kötüleşmesi durumunda dozu veya uygulama sıklığını artırmamaları ancak tıbbi yardıma başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Nebülize flutikazon propiyonatın, bir yüz maskesi ile uzun süreli kullanımda meydana gelebilecek yüz derisinde atrofik değişiklik olasılığını önlemek için bir ağızlık aracılığıyla uygulanması tavsiye edilir.

Eğer yüz maskesi kullanılıyorsa cildin korunması için bariyer krem sürünüz veya uygulama sonrası yüzünüzü iyice yıkayınız.

BRETİCASONNE ile uzun süreli tedavi, tıbbi gözetim olmadan aniden kesilmemeli yavaş yavaş azaltılmalıdır.

BRETİCASONNE, suistimal edilen ve tablet veya enjeksiyon yoluyla alınan anabolik steroidler gibi steroidlerle karıştırılmamalıdır.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Eğer hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlarla başvurursa, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilmiş katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir oftalmoloji uzmanına sevkî düşünölmelidir.

Bu ürün sodyum ihtiva etse de kullanım yolu nedeniyle uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Karaciğer ve bağırsakta gerçekleşen sitokrom P450 3A4 aracılı geniş ölçüdeki ilk geçiş metabolizması ve yüksek sistemik klerens nedeniyle normal şartlarda flutikazon propiyonatin, plazma konsantrasyonları inhale dozu takiben düşük olur. Bu nedenle flutikazon propiyonatin aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında 100 mg b.i.d. ritonavirin (yüksek derecede güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörü) intranazal uygulanan flutikazon propiyonatin plazma konsantrasyonlarını büyük ölçüde arttırdığı, bunun da serum kortizol konsantrasyonlarında belirgin derecede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Pazarlama sonrası kullanım sırasında intranazal veya inhalasyon yolu ile flutikazon propiyonat ve ritonavir alan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkilere yol açan klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaya sağlayacağı potansiyel fayda sistemik kortikosteroid yan etki riskinden fazla olmadıkça flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan küçük bir çalışmada, hafifçe daha az potent bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazol, tek inhalasyonun ardından flutikazon propiyonatin maruziyetini % 150 artırmıştır. Tek başına flutikazon propiyonat uygulamasına kıyasla plazma kortizol düzeyi daha fazla düşmüştür. Itrakonazol gibi diğer güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı tedavinin, sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini artırması beklenir. Bu duruma karşı dikkatli olunmalı ve bu tür ilaçlarla uzun süreli tedaviden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Çalışmalar, diğer sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin, serum kortizol konsantrasyonlarında önemli bir düşüş olmadan flutikazon propiyonata sistemik maruziyette ihmal edilebilir (eritromisin) ve küçük (ketokonazol) artışlara neden olduklarını göstermiştir. Bununla birlikte, flutikazon propiyonata sistemik olarak maruz kalma potansiyeli artacağından, güçlü P450 3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Tedaviden beklenen fayda, sistemik kortikosteroid yan etki riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır; birlikte kullanım durumunda hasta sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

Kobisistat içeren ürünler dahil diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanımının yan etki riskini artırması beklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BRETİCASONE'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara herhangi bir etkisi veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) için kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşimi bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi

Flutikazon propiyonatin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Flutikazon propiyonatin gebelik sırasında kullanımı yalnızca anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir. İnhalasyon kortikosteroid dozunun, etkili kontrolün sürdürüldüğü en düşük doza titre edilmesi önemlidir. Flutikazon propiyonat ile tedavi aniden kesilmemelidir.

Retrospektif bir epidemiyolojik çalışmadan elde edilen sonuçlarda, gebeliğin ilk üç ayında diğer inhalasyon kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında flutikazon propiyonata maruz kalmanın ardından majör konjenital malformasyon (MKM'ler) riskinde bir artış bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.1)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BRETİCASONE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, önerilen inhalasyon terapötik dozda görülenlerden daha fazla sistemik maruziyetlerde sadece glukokortikosteroidlerin karakteristik etkilerini göstermiştir. İnsan gebeliklerinde flutikazon propiyonatin güvenliliğine dair yetersiz kanıt bulunmaktadır. Gebe hayvanlara kortikosteroid uygulanması yarı damak ve intra-uterin büyüme geriliği dahil fetal gelişim anormalliklerine neden olabilir. Çok düşük de olsa bu gibi etkilerin insan fetusunda görülme riski bulunmaktadır. Ancak, hayvanlarda fetal değişikliklerin yüksek sistemik maruziyetlerde gerçekleştiği göz önünde bulundurulmalıdır. Flutikazon propiyonat BRETİCASONE aracılığıyla solunum yoluyla direkt olarak akciğerlere iletildiğinden, kortikosteroidlerin sistemik yollardan verildiği durumlarda oluşan yüksek seviyedeki maruziyet gerçekleşmemektedir.

Flutikazon propiyonatin kullanımı yalnızca anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Flutikazon propiyonatin anne sütü ile atılımı araştırılmamıştır. Laktasyondaki laboratuvar sıçanlarında, subkütan uygulamayı takiben ölçülebilir plazma seviyesi sağlandığında, sütte flutikazon propiyonat varlığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, flutikazon propiyonatin hastalara önerilen dozlarda inhalasyon şeklinde uygulamasını takiben plazma seviyeleri düşüktür.

Emzirme döneminde flutikazon propiyonatin kullanımı yalnızca anneye sağlaması beklenen yararı bebeğe olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsan fertilitesine dair veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları flutikazon propiyonatin erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BRETİCASONÉ'un böyle bir etki oluşturması olası değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler organ sistemi sınıflandırması ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık sınıflandırması, 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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Çok yaygın ve yaygın olaylar genellikle klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle spontan verilere dayanmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Ağızda ve boğazda kandidiyaz.

Yaygın: Pnömoni (Kronik Obstrüktif (Tıkayıcı) Akciğer Hastalığı (KOAH) olanlarda)

Seyrek: Özofajiyal kandidiyaz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşağıdaki belirtilerle aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir:

Yaygın olmayan: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Anjiyoödem (başlıca yüzde ve orofarinkste ödem), solunum belirtileri (dispne ve/veya bronkospazm) ve anafilaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Olası sistemik etkiler şunları içermektedir:

Çok seyrek: Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal süpresyon, büyümede gecikme (çocuklarda ve adolesanlarda), kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Anksiyete, uyku bozuklukları ve hiperaktivite ve irritabilite dahil davranış değişiklikleri (genelde çocuklarda)

Bilinmiyor: Depresyon, agresyon (çoğunlukla çocuklarda)

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Ses kısıklığı, dil ve boğaz ağrısı

Çok seyrek: Paradoksal bronkospazm

Bilinmiyor: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispepsi

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kontüzyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Artralji

Bazı hastalarda ağızda ve boğazda kandidiyaz (pamukçuk) oluşur. Böyle hastaların BRETİCASONNE nebülü kullandıktan sonra ağızlarını su ile çalkalamaları yararlı olabilir. Semptomatik kandidiyaz, BRETİCASONNE kullanımına devam edilirken topikal antifungal ajanlarla tedavi edilebilir.

Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom bulunur (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, paradoksal bronkospazm meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu durum, hızlı etkili bir inhale bronkodilatör ile derhal tedavi edilmelidir. BRETİCASONNE'un kullanımı hemen kesilmeli, hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

BRETİCASONNE 500 mcg alan KOAH hastalarında yapılan çalışmalarda pnömoni bildiriminde artış olmuştur. Pnömoni ve alevlenmenin klinik özellikleri sıklıkla örtüştüğünden, hekimler KOAH'lı hastalarda olası pnömoni gelişimine karşı dikkatli olmalıdır. BRETİCASONNE 0,5 mg/2 mL nebülizasyon süspansiyonu KOAH tedavisi için endike değildir.

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: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BRETİCASONE'un tavsiye edilen dozlarının üzerindeki dozlarda akut inhalasyonu adrenal fonksiyonların geçici supresyonuna neden olabilir. Bu durum acil önlem alınmasını gerektirmez; bu hastalarda flutikazon propiyonat tedavisi astımı kontrol edecek düzeyde sürdürülmelidir, adrenal fonksiyonların birkaç gün içinde eski haline döndüğü plazma kortizolü ölçülerek saptanabilir.

Önerilenin üzerindeki dozların alınmasına uzun süre devam edilirse bir miktar adrenal supresyon oluşabilir (adrenal supresyon riski için bkz. Bölüm 4.4). Adrenal rezervin izlenmesi gerekebilir. BRETİCASONE aşırı doz vakalarında tedaviye semptom kontrolünü sağlayan uygun dozlarda devam edilebilir.

Önerilenden fazla doz alan hastalar yakından kontrol edilmeli ve doz kademeli olarak azaltılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroidler (glukokortikodiler)

ATC kodu: R03BA05

Etki mekanizması:

Flutikazon propiyonat inhalasyon yoluyla tavsiye edilen dozlarda verildiğinde akciğerlerde güçlü bir glukokortikoid anti-enflamatuvar etki göstererek astım belirtilerini ve alevlenmelerini azaltır.

Gebelik sırasında astım için flutikazon propiyonat içeren ilaçların kullanımı

Flutikazon propiyonat içermeyen inhale kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında tek başına flutikazon propiyonat ve salmeterol-flutikazon propiyonat kombinasyonunun majör konjenital malformasyon (MKM) riskini değerlendirmek için Birleşik Krallık'ta bulunan elektronik sağlık kayıtlarının kullanıldığı gözlemsel retrospektif epidemiyolojik kohort çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaya plasebo karşılaştırıcı dahil edilmemiştir.

Birinci trimesterde inhale kortikosteroid maruziyeti olan 5362 astım hastası kohortunda, tanı koyulan 131 MKM tespit edilmiştir; 1612'si (%30) flutikazon propiyonat veya salmeterol+flutikazon propiyonata maruz kalmış olup bunlardan 42'sinde MKM tespit edilmiştir. Flutikazon propiyonat maruziyeti olan kadınlar ile flutikazon propiyonat içermeyen inhale kortikosteroid maruziyeti olan kadınlar karşılaştırıldığında, 1 yıl sonunda tespit edilen MKM'lerin ayarlanmış olasılık oranı, orta şiddette astımı olan kadınlar için 1,1 (%95 GA: 0,5 – 2,3), şiddetli astımı olan kadınlar için 1,2 (%95 GA: 0,7 – 2,0) olmuştur. Birinci trimesterde tek başına flutikazon propiyonat ile salmeterol+flutikazon propiyonat maruziyeti karşılaştırıldığında MKM riskinde fark tespit edilmemiştir. Farklı astım şiddet seviyeleri arasında mutlak MKM riski her 100 flutikazon propiyonat maruziyetinde 2,0 ila 2,9 arasında değişmiştir. Bu sonuç, Pratisyen Hekim Araştırma Veribankası'nda (General Practice Research

Database) astım tedavisine maruziyeti olmayan 15.840 gebelikte yürütülen çalışmadan elde edilen sonuçlarla (100 gebelikte 2,8 MKM vakası) karşılaştırılabilir olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Her bir inhaler cihazı için flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı inhalasyon ve intravenöz farmakokinetik verilerin çalışma içerisinde ve çalışmalar arasında karşılaştırılması ile hesaplanmıştır. Sağlıklı erişkin deneklerde mutlak biyoyararlanım flutikazon propiyonat Diskus (%7,8), flutikazon propiyonat Inhaler (%10,9) için belirlenmiştir. Astım ya da KOAH hastalarında flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha az derecede olduğu görülmüştür. Sistemik absorpsiyon başlıca akciğerlerde gerçekleşir ve başlangıçta hızlı olup daha sonra yavaşlamaktadır. Kalan inhale doz yutulabilir, fakat yutulan kısım sudaki düşük çözünürlüğü ve %1'den daha az oral biyoyararlanımla sonuçlanan sistemik absorpsiyon öncesi metabolizmasından dolayı sistemik maruziyete çok az katkıda bulunmaktadır. İn hale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Dağılım:

Flutikazon propiyonat kararlı durumda geniş bir dağılım hacmine (yaklaşık 300 L) sahiptir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı orta derecede yüksektir (% 91).

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonat başlıca sitokrom P450 enzimi olan CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asit metabolitine metabolize olarak sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Flutikazon propiyonatın sistemik maruziyetinde artış potansiyeli olduğundan bilinen CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu yüksek plazma klerensi (1150 mL/dk) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatın renal klerensi ihmal edilebilir düzeydedir (%0,2'den az) ve metabolit olarak %5'ten azdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji, sadece güçlü kortikosteroidlerin önerilen terapötik dozlardan çok daha yüksek dozlarda uygulandıklarında gösterdikleri tipteki sınıf etkileri şeklinde görülür. Mükerrer doz toksisite çalışmalarında, üreme çalışmalarında veya teratoloji çalışmalarında yeni bir etki tanımlanmamıştır.

Flutikazon propiyonatın *in vitro* ve *in vivo* olarak mutajenik aktivitesi yoktur ve kemirgenlerde tümorojenik etki göstermemiştir. Hayvan modelleri üzerinde iritan veya hassasiyet yaratıcı değildir.

Fare ve sıçanda sırasıyla 45 ve 100 mcg/kg'da deri altı embriyofetal gelişim çalışmaları (486 ve 710 pg/mL'lik fare ve sıçan plazma seviyeleri, yetişkinlerde önerilen maksimum günlük doz olan günde iki kez 500 mcg inhalasyon dozunun yaklaşık 4 ve 6 katına eşdeğer) maternal toksisiteye neden olan dozlarda yarık damak ve embriyonik fetal büyüme geriliğini dahil olmak üzere içeren, güçlü bir kortikosteroidin fetal gelişimsel toksisite özelliği ile sonuçlanmıştır. Sıçanlarda bu bulgunun etkisizlik seviyesi, 310 pg/mL'lik sıçan plazma seviyesine göre en yüksek klinik maruziyetin yaklaşık 3 katı sistemik maruziyet ile ilişkilendirilmiştir. Tavşanda, fetal ağırlık azalması ve yarık damak, 4 mcg/kg'lık maternal olarak toksik subkütan dozda (149 pg/mL'lik tavşan plazma seviyesine göre günde iki kez önerilen maksimum 500 mcg inhale dozun 1,4 katından az) meydana gelmiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda soluma yoluyla uygulanan flutikazon propiyonat, 1890 pg/mL'lik sıçan plazma düzeyine dayalı olarak önerilen maksimum günlük solunan doz ile ulaşılan insan maruziyetinin 17 katı maruziyetle ilişkili maternal toksik dozlarda teratojeniteyi uyarmamıştır.

Erkek ve dişi sıçanlarda 50 mcg/kg/güne kadar subkütan flutikazon propiyonat dozlarında (günde iki kez önerilen maksimum günlük 500 mcg solunan dozla ilişkili insan maruziyetinin yaklaşık 6 katı (110 pg/mL), yaklaşık 650 pg/mL'lik sıçan plazma seviyelerine göre) fertilité çalışmalarında doğurganlığın bozulduğuna dair hiçbir kanıt görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Sorbitan monolaurat

Monosodyum fosfat dihidrat

Susuz dibazik sodyum fosfat

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır ve ışıktan korunmalıdır.

Nebüller alüminyum folyo ambalajdan çıkarıldıktan sonra 28 gün ve ürün açıldıktan sonra 2-8°C'de 12 saat içinde kullanılmalıdır.

Dik konumda muhafaza edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

BRETİCASONE, tek dozluk, Őeffaf, 2 mL’lik, dűŐuk yođunluklu polietilen (LDPE) nebűllerin içerisinde bulunmaktadır. Her bir 3 katmanlı (PET/ALU/LDPE) folyo saŐe içerisinde 5 adet tek dozluk nebűl bulunur. Karton kutu içerisinde toplamda 10 adet nebűl bulunur.

6.6. BeŐeri tıbbi őrűnden arta kalan maddelerin imhası ve diđer ۆzel ۆnlemler

BRETİCASONE nebűllerin kullanma talimatı:

Nebűlizatőr kullanımı için őrűtici talimatlarına bakınız.

Sűspansiyon beyaz, opak, homojen gőrűnűme sahiptir. Kullanmadan ۆnce nebűl içeriđinin iyice karıŐıŐı olduđundan emin olmanız ۆnemlidir. Nebűlű etiketli kısmından yatay olarak tutarken diđer ucuna birkaç kez hafifçe vurunuz ve çalkalayınız. Bu iŐlemi nebűl içeriđi tamamıyla karıŐıncaya kadar birkaç kez tekrar ediniz.

Amak için nebűlűn baŐ kısmını çevirerek koparınız.

Seyreltilmesi:

Gerektiđinde sodyum klorűr enjeksiyon kullanılarak seyreltiniz. Nebűlizatőr haznesindeki kullanılmayan sűspansiyonu boŐaltınız

Ağızlık aracılığı ile uygulanması tavsiye edilir.

Eđer yűz maskesi kullanılıyorsa cildin korunması için bariyer krem sűrűnűz veya tedavi sonrası yűzűnűzű iyice yıkayınız.

KullanılmamıŐ olan őrűnler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolű Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolű Yönetmeliđi’’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ő.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĐ

Tel: 0282 675 14 04

Faks: 0282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2023/505

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ