

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASMANEX TWİSTHALER 200 mikrogram toz inhaler

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Susuz mometazon furoat: 200 mikrogram

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz: 1161 mikrogram

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Toz Inhaler

Beyaz ila beyazımsı toz aglomeratlar

### 4. KLİNİK

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antienflamatuar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır. KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

ASMANEX TWİSTHALER yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri hastalarda kullanılır.

Önerilen dozlar, astımın şiddetine bağlıdır (aşağıdaki kriterlere bakınız).

Hafif ile orta şiddette kalıcı astımı olan hastalar:

Bu hastaların çoğunda önerilen başlangıç dozu, günde bir defa 400 mikrogramdır. Veriler, günde bir defa alınan dozun akşamları uygulanması halinde, daha iyi bir astım kontrolü sağlandığını göstermektedir. Bazı hastalarda günlük 400 mikrogram dozun, bölünmüş iki doz şeklinde, günde iki defa 200'er mikrogram verilmesiyle daha iyi bir kontrol sağlanabilir.

ASMANEX TWİSTHALER dozu, bireyselleştirilmeli ve astımın etkin bir şekilde kontrol altında tutulduğu en düşük doza titre edilmelidir. Günde bir defa akşamları verilen 200 mikrograma indirilmiş bir doz, bazı hastalarda etkin bir idame dozu olabilir.

Şiddetli astımı olan hastalar:

Önerilen başlangıç dozu, günde iki defa 400 mikrogram olup bu doz, önerilen maksimum dozdur. Semptomlar kontrol altına alındığında ASMANEX TWİSTHALER en düşük etkin doza titre edilir.

Şiddetli astımı olan ve önceden oral kortikosteroid almakta olan hastalarda ASMANEX TWİSTHALER, hastanın olağan sistemik kortikosteroid idame dozu ile birlikte başlatılmalıdır. Ortalama bir hafta sonra, günlük ya da gün aşırı doz düşürülerek, sistemik kortikosteroidin kademeli şekilde azaltılma ve sonlandırılması işlemi başlatılabilir. Bir iki haftalık aradan sonra, hastanın yanıtına göre ikinci bir azaltma yapılır. Genel olarak bu azaltımların miktarı, günde 2.5 mg prednizon veya onun eşdeğerini geçmemelidir.

Azaltımın yavaş yapılması özellikle önerilir. Oral kortikosteroidlerin azaltılması sırasında hastalar, kararsız (instabil) astım ve adrenal yetmezlik bulguları yönüyle dikkatle izlenmeli ve hava yolu işlevinin objektif ölçümleri yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Hastalara ASMANEX TWİSTHALER'in, akut semptomları tedavi etmek için "isteğe göre" kullanılacak yatıştırıcı bir ilaç olmadığı, ama terapötik yararın sağlanması için bu ilacın asemptomatik durumda iken bile, düzenli olarak alınması gerektiği öğretilmelidir.

**Kriterler:**

Hafif persistan astım: Semptomlar haftada bir defadan fazla, ama günde bir defadan az; alevlenmeler aktiviteleri ve uykuyu etkileyebiliyor; geceleri astım semptomları ayda iki defadan fazla; PEF ya da FEV<sub>1</sub> öngörülen değerin %80'inden yüksek, değişkenlik %20-30.

Orta şiddette persistan astım: Semptomlar her gün var; alevlenmeler aktiviteleri ve uykuyu etkiliyor; geceleri astım semptomları haftada bir defadan fazla; günlük kısa etkili beta<sub>2</sub>-agonisti kullanımı; PEF ya da FEV<sub>1</sub> öngörülen değerin %60 ile 80'i arasında, değişkenlik %30'un üstünde.

Şiddetli persistan astım: Semptomlar sürekli; alevlenmeler sık; geceleri astım semptomları sık; astım semptomları fiziksel aktiviteleri kısıtlıyor; PEF ya da FEV<sub>1</sub> öngörülen değerin %60'ı veya daha düşük, değişkenlik %30'un üstünde.

**Uygulama şekli:**

ASMANEX TWİSTHALER yalnızca inhalasyon yoluyla kullanılır.

Hastaya inhalerin doğru kullanımı hakkında bilgi verilmelidir.

Kapağı açmadan önce doz sayacı ve kapaktaki işaretin aynı hizada olduğundan emin olunmalıdır. İnhaler, pembe renkli bölüm aşağıda olacak şekilde cihazı alt tarafından dik olarak tutarken, beyaz kapağın saatin ters yönünde çevrilmesiyle açılır. Sayaç numarası bir sayı geriye gidecektir. Hastaya, inhaleri ağızına yerleştirilmesi, dudaklarını ağızlık parçasının çevresinde kapalı tutması ve hızlı ve derin bir nefes alması öğretilmelidir. Sonra, inhaler ağızdan çıkarılır ve nefes 10 saniye ya da rahatsızlık hissedilmeyen bir süre tutulur. Hasta nefesini inhalerin içine vermemelidir. Kapamak için, inhaler dik olarak tutulurken, kapak her inhalasyondan hemen sonra yerine takılır ve bir sonraki dozu yüklemek için hafifçe bastırılıp bir klik sesi işitilinceye ve kapak tam olarak kapanıncaya kadar saat yönünde döndürülür. Kapağın üstündeki ok ile sayaç penceresi aynı hizada olmalıdır. İnhalasyondan sonra hastaların ağızlarını çalkalamaları ve suyu tükürmeleri tavsiye olunur. Bu işlem, kandidiyazis riskinin azaltılmasında yardımcı olacaktır.

Sayısal doz sayacı, kalan doz sayısını gösterir. Sayaç 01 dozundan sonra 00'ı gösterecek ve kilitlenecektir. Bu, dozların bittiğini ve kutunun atılması gerektiğini gösterir. İnhaler her zaman temiz ve kuru tutulmalıdır. Ağızlık parçasının dış yüzü, kuru bir bez veya kağıt mendille temizlenebilir. İnhaler su ile yıkanmamalıdır, ve su ile temas etmesinden kaçınılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

**Geçerli değildir.**

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

**Geriatrik popülasyon:**

65 yaşından büyük yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Mometazon furoat veya yardımcı madde olan laktozun içerdiği süt proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kortikosteroid sınıfı ilaç kullanımı ile ilişkilendirilen oral kandidiyazis, klinik çalışmalar sırasında bazı hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu enfeksiyon, uygun bir antifungal tedavi ihtiyacı doğurabilir ve bazı hastalarda ASMANEX TWİSTHALER tedavisinin kesilmesi zorunlu olabilir (bakınız bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Özellikle uzun süreler için reçete edilen yüksek dozlarda, inhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri ortaya çıkabilir. Bu etkilerin ortaya çıkma olasılığı, oral kortikosteroidlerde olduğundan çok daha düşüktür. Adrenal baskılanma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom, muhtemel sistemik etkiler arasındadır. Bu nedenle inhale kortikosteroid dozunun, astımın etkin bir şekilde kontrol altında tutulduğu en düşük doza kadar titre edilmesi önem taşımaktadır.

Sistemik yoldan etkili kortikosteroidlerden ASMANEX TWİSTHALER'e geçilen hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır, çünkü astmatik hastalarda sistemik kortikosteroidlerden, sistemik varlığı daha az olan inhale kortikosteroidlere geçiş sırasında ve daha sonra, adrenal yetersizliğe bağlı ölümler meydana gelmiştir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipopitüiter-adrenal (HPA) eksen işlevinin düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekir.

Doz azaltımı sırasında bazı hastalarda, akciğer işlevlerinin korunması ve hatta daha da iyileşmesine rağmen, örn. eklem ve/veya kas ağrıları, dermansızlık ve depresyon gibi sistemik kortikosteroid çekilme semptomları ortaya çıkabilir. Bu hastalar, objektif adrenal yetersizlik bulguları var olmadığı sürece, hem ASMANEX TWİSTHALER tedavisini sürdürmeleri, hem de sistemik kortikosteroidlerin azaltılması için cesaretlendirilmelidir. Eğer adrenal yetersizlik belirtileri ortaya çıkarsa, sistemik kortikosteroid dozları geçici bir süre artırılmalı ve sonra bu dozlar, daha yavaş bir şekilde düşürülmelidir.

Sistemik kortikosteroidlerden geçiş yapılan hastalarda, travma, cerrahi veya enfeksiyon gibi stres, ya da şiddetli astım atağı dönemlerinde, kısa süreli bir sistemik kortikosteroid tedavi kürü ilave edilmeli ve bu tedavi semptomlar düzeldikçe kademeli olarak kesilmelidir.

Bu tür hastaların yanlarında oral kortikosteroid bulundurmaları ve stresli dönemlerde önerilen sistemik kortikosteroid ihtiyacını ve dozajını belirten bir kart taşımaları tavsiye olunur. Adrenokortikal işlevlerin, özellikle sabah erken plazma kortizol düzeylerinin periyodik olarak test edilmesi önerilmektedir.

Hastaların sistemik kortikostreoid tedavisinden ASMANEX TWİSTHALER tedavisine geçişi, önceden sistemik kortikosteroid tedavisi ile baskılanan alerjik durumların yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir. Böyle bir durumda semptomatik tedavi önerilmektedir.

Mometazon furoat bir bronkodilatatör olarak kabul edilmemelidir ve bronkospazm veya astım ataklarının hızla giderilmesi için endike değildir. Bu nedenle hastalara, yanlarında gerektiği zaman kullanılmaya hazır, uygun bir kısa etkili bronkodilatatör inhaler bulundurmaları söylenmelidir.

ASMANEX TWİSTHALER ile tedavi sırasında bronkodilatörlere yanıt vermeyen astım nöbetleri ortaya çıktığında veya pik akım düştüğünde, hastaların derhal doktorları ile irtibat kurmaları söylenmelidir. Bu durum astımın ağırlaşmasına işaret edebilir. Bu tür nöbetler

sırasında hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekebilir. Bu hastalarda, inhale mometazon furoatın önerilen maksimum idame dozuna titre edilmesi gündeme getirilebilir.

ASMANEX TWİSTHALER kullanımı genellikle, HPA aksı işlevlerini terapötik olarak eşdeğer oral prednizon dozlarına göre daha az baskılayarak, astım semptomlarının kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Mometazon furoat, önerilen dozlarda alındığında düşük bir sistemik biyoyararlanım göstermesine rağmen, yüksek dozlarda dolaşıma absorbe olur ve sistemik aktivite gösterebilir. Bu nedenle, HPA aksını baskılama potansiyelinin sınırlı kalması için, bu ilacın önerilen dozları aşılmamalı ve her hasta için en düşük etkin doz titrasyonu yapılmalıdır.

Diğer inhale astım ilaçlarıyla da olduğu gibi, doz uygulamasından sonra hırıltılı solumada ani bir artış ile birlikte bronkospazm meydana gelebilir. Eğer ASMANEX TWİSTHALER dozundan sonra bronkospazm oluşursa, hızlı etkili bir inhale bronkodilatörün hemen uygulanması önerilir; bu nedenle hastalara her zaman için uygun bir bronkodilatör inhaleri ellerinin altında bulundurmaları söylenmelidir. Bu gibi durumlarda ASMANEX TWİSTHALER tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

ASMANEX TWİSTHALER'in önerilen dozların üzerindeki dozlarda kullanılmasının etkinliği artırdığını destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.

ASMANEX TWİSTHALER tedavi edilmemiş aktif veya sessiz solunum yolu tüberkülozu olan hastalarda veya tedavi edilmemiş fungal, bakteriyel, sistemik viral enfeksiyonları veya oküler herpes simpleksi olan hastalarda, eğer kullanılacaksa, dikkatli kullanılmalıdır.

Kortikosteroidleri veya diğer immünoşüpresif ilaçları almakta olan hastaların belirli enfeksiyonlara (örn. su çiçeği, kızamık) maruz kalma riski olduğu ve böyle bir maruziyet söz konusu olduğunda tıbbi destek almanın önemi hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Bu durum özellikle çocuklarda önem taşımaktadır.

Astım gibi kronik hastalıkların yeterince kontrol edilememesinin veya tedavi için kortikosteroid kullanılmasının bir sonucu olarak, çocuklarda veya ergenlerde büyüme hızında bir azalma ortaya çıkabilir. Hekimlerin, herhangi bir yoldan kortikosteroid almakta olan ergenlerdeki büyümeyi yakından izlemeleri ve eğer bir ergenin büyüme hızı yavaşlamış gibi görünüyorsa, kortikosteroid terapisinin ve astım kontrolünün yararlarını, büyümenin baskılanması olasılığına karşı tartmaları tavsiye olunur.

Eğer büyüme yavaşlamış ise, inhale kortikosteroidin dozunu, eğer mümkünse, semptomların etkin bir şekilde kontrol altında tutulduğu en küçük doza düşürülmesi amacıyla, tedavi yeniden gözden geçirilmelidir. Ayrıca, hastanın bir pediatrik solunum uzmanına sevk edilmesi gündeme getirilmelidir.

İnhale kortikosteroidleri kullanırken, özellikle yüksek dozlarda uzun süreli tedavilerden sonra ve bilhassa önerilen dozların üzerindeki dozlarda tedavide, klinik olarak anlamlı bir adrenal baskılanma meydana gelebilir. Bu durum stres veya elektif cerrahi dönemlerinde, ilave sistemik kortikosteroidlere gerek duyulduğunda göz önüne alınmalıdır. Ancak klinik çalışmalarda günde 800 mikrogram veya altındaki dozlarda uzun süreli mometazon furoat tedavisinden sonra HPA aksı baskılanmasına ilişkin bir kanıt bulunmamıştır.

Astımın yanıt vermediği durumlar veya şiddetli alevlenmeler, inhale mometazon furoatın idame dozu yükseltilerek ve eğer gerekiyorsa, sistemik kortikosteroid ve/veya infeksiyondan kuşkulanıyorsa antibiyotik vererek ve beta-agonist kullanılarak tedavi edilmelidir.

Hastalara, ASMANEX TWİSTHALER tedavisinin aniden bırakılmaması gerektiği anlatılmalıdır.

ASMANEX TWİSTHALER laktoz içerir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Dozun inhale edilmesinden sonraki plazma konsantrasyonu çok düşük olduğundan, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olası değildir. Ancak, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir) ile birlikte uygulandığında sistemik mometazon furoat maruziyetinde artış olabilir. Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan ketokonazolün mometazon furoat ile birlikte uygulanması serum kortizolünde azalma, mometazon furoatın plazma konsantrasyonlarında 2 kat artışa neden olur.

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

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

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

##### **Genel Tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3.). Diğer glukokortikoidlerde olduğu gibi mometazon furoatla yapılmış hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli çalışmalar yoktur. Diğer inhale kortikosteroid preparatlarda olduğu gibi, mometazon furoat hamilelikte potansiyel yararların anne, fetus veya bebekteki potansiyel riskler karşısında haklılığı doğrulanmadıkça kullanılmamalıdır. Hamilelik sırasında kortikosteroid kullanan annelerin bebekleri hipoadrenalizm yönünden dikkatle gözlenmelidir.

##### **Laktasyon dönemi**

Mometazon furoatın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Diğer kortikosteroidler insan sütüne geçtiği için, ASMANEX TWİSTHALER inhalasyon tozu emziren annelere verilirken, anneye beklenen yararı çocuğa olan muhtemel riskinden daha fazla ise düşünülmelidir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

ASMANEX TWİSTHALER'in üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.

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

İnhale mometazon furoatın araba ve makina kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda, günde iki defa 400 mikrogram ile tedavi edilen grupta oral kandidiyazis çok yaygın olarak görülmüştür (> %10); tedaviyle ilişkili diğer yaygın (%1-10) istenmeyen etkiler farenjit, baş ağrısı ve disfonidir. ASMANEX TWİSTHALER Toz İnhaler kullanımı ile klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda bildirilen tedavi ile ilişkili görülen istenmeyen etkiler Tablo 1'de listelenmiştir.

<b>Tablo 1. Şiddete, MedRA Sistem Organ Sınıflaması ve Tercih Edilen Terminoloji ile tedavi rejimine göre ASMANEX TWİSTHALER Toz İnhaler ile klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda bildirilen tedavi ile ilişkili görülen istenmeyen etkiler</b>				
<b>Çok yaygın (<math>\geq 1/10</math>); yaygın (<math>\geq 1/100</math> ila <math>&lt; 1/10</math>); yaygın olmayan (<math>\geq 1/1.000</math> ila <math>&lt; 1/100</math>); seyrek (<math>\geq 1/10.000</math> ila <math>&lt; 1/1.000</math>); çok seyrek (<math>&lt; 1/10.000</math>), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)</b>				
<b>Kategori</b>	<b>QD (Günde Tek Doz)</b>		<b>BID (Günde İki Doz)</b>	
	<b>200 mikrogram</b>	<b>400 mikrogram</b>	<b>200 mikrogram</b>	<b>400 mikrogram</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>				
Kandidiyazis	yaygın	yaygın	yaygın	çok yaygın
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>				
Döküntü, kaşıntı, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon gibi hipersensivite reaksiyonları	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>				
Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyon	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>				
Farenjit	yaygın	yaygın	yaygın	yaygın
Disfoni	yaygın olmayan	yaygın	yaygın	yaygın
Öksürük, nefes darlığı, vizing	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor

(hışıltı) ve bronkospazm gibi astımın şiddetlenmesi				
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>				
Baş ağrısı	yaygın	yaygın	yaygın	yaygın

12 hafta süreyle günde iki defa 400 mikrogram ASMANEX TWİSTHALER ile tedavi edilen ve oral kortikosteroid almakta olan hastaların %20'sinde oral kandidiyazis ve %7'sinde disfoni ortaya çıkmıştır. Bu etkilerin tedaviyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Yaygın olarak görülmeyen advers olaylar, ağız ve boğaz kuruluğu, dispepsi, kilo artışı ve çarpıntıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi bronkospazm meydana gelebilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu durum hızlı etkili inhale bronkodilatör ile derhal tedavi edilmelidir. ASMANEX TWİSTHALER kullanımı derhal durdurulmalıdır, hasta değerlendirilmelidir ve eğer gerekirse alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Özellikle yüksek dozlarda uzun süre kullanıldıklarında, inhale kortikosteroidlerle sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Bu etkiler arasında adrenal baskılanma, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği ve kemik mineral yoğunluğunda azalma sayılabilir.

İnhale kortikosteroidlerin kullanımıyla birlikte nadiren glokom, göziçi basıncında artış ve/veya katarakt bildirilmiştir.

Diğer glukokortikoid türevi ilaçlar ile olduğu gibi, döküntüler, ürtiker, pruritus ve gözler, yüz, dudaklar ve boğazda eritem ve ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları olasılığı, göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 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 (TUFAM)'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

Bu ilacın düşük sistemik biyoyararlanımı nedeniyle, aşırı doz alımı, hastanın gözlenmesi ve sonra reçete edilen uygun dozun başlatılmasından başka bir önlemi gerektirmemektedir. Kortikosteroidlerin inhalasyon veya oral yoldan aşırı dozda alınması hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı) işlevinin baskılanmasına yol açabilir.

Önerilen doz rejimlerini aşan dozlarda mometazon furoat inhalasyonunun tedavisi, adrenal fonksiyonunun izlenmesini içermelidir. Astımı kontrol altında tutmaya yetecek dozda mometazon furoat tedavisine devam edilebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik Özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Glukokortikoidler

ATC kodu: R03BA07

Mometazon furoat lokal antienflamatuvar özelliklere sahip topikal bir glukokortikosteroiddir.

Mometazon furoatın anti-alerjik ve antienflamatuvar etki mekanizmasının büyük bölümü muhtemelen, bu bileşiğin enflamatuvar döngüde yer alan mediyatörlerin salınmasını inhibe etme yeteneğine bağlıdır. Mometazon furoat *in vitro* ortamda, alerjik hastaların lökositlerinden lökotrienlerin salınmasını inhibe eder. Hücre kültüründe mometazon furoat'ın, IL-1, IL-5, IL-6 ve TNF-alfa'nın sentezini ve salınmasını güçlü bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir; aynı zamanda LT üretimi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye, ve ayrıca insan CD4+T hücrelerinde Th<sub>2</sub> sitokinleri, IL-4 ve IL-5'in üretimi üzerinde de son derecede güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir.

Mometazon furoatın *in vitro* olarak insan glukokortikoid reseptörü için bir bağlanma afinitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu afinite deksametazona göre 12 kat, triamsinolon asetonide göre 7 kat, budesonide göre 5 kat ve flutikazona göre 1.5 kat daha güçlüdür.

Bir klinik araştırmada inhale mometazon furoatın, hiperreaktif hastalarda adenozin monofosfata karşı hava yolu reaktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bir başka araştırmada mometazon furoat ile beş gün süreli bir ön-tedavi, alerjen soluma testinden sonraki erken ve geç dönem reaksiyonları anlamlı olarak hafifletmiş; aynı zamanda alerjenin indüklediği metakoline-aşırı-yanıt verme halini de azaltmıştır.

İnhale mometazon furoat tedavisinin bunların yanısıra, alerjen ve metakolin temasından sonra alınan indüklenmiş balgam örneklerinde enflamatuvar hücrelerdeki (total ve aktive eozinofiller) artışı da azalttığı gösterilmiştir. Bu verilerin klinik önemi bilinmemektedir.

Astımlı hastalarda, 4 hafta süreyle günde iki kez 200 mikrogramdan günde bir defa 1200 mikrograma kadar dozlarda tekrarlı inhale mometazon furoat uygulamalarında, hiçbir doz düzeyinde, klinikte önemli olabilecek HPA aksın baskılanması belirtisine rastlanmamıştır. İlaça bağlı belirlenebilir bir sistemik aktivite, sadece günde 1600 mikrogram dozunda ortaya çıkmıştır.

Günde 800 mikrograma kadar çıkan dozların kullanıldığı uzun-dönemli klinik araştırmalarda, sabah plazma kortizol seviyelerinde azalmalar ya da kosintoprine karşı anormal yanıtlar şeklinde herhangi bir HPA aksı baskılanması belirtisi bulunmamıştır.

60 astım hastasını kapsayan, 28 günlük bir klinik araştırmada, günde bir defa 400 mikrogram, 800 mikrogram veya 1200 mikrogram, ya da günde iki defa 200 mikrogram mometazon furoat uygulaması, 24 saatlik plazma kortizolü eğri altı alanında (EAA) istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

28 gün süreyle günde iki defa 400 mikrogram, günde iki defa 800 mikrogram mometazon furoat veya günde bir defa 10 mg prednizon ile tedavi edilen 64 erişkin astım hastasında 24 saatlik plazma kortizol EAA değerlerinin karşılaştırıldığı aktif ve plasebo kontrollü bir araştırmada, günde iki defa mometazon furoat uygulamasının potansiyel sistemik etkisi değerlendirilmiştir. Günde iki defa 400 mikrogram mometazon furoat tedavisi, plazma kortizol EAA<sub>(0-24)</sub> değerlerini, plasebo değerlerine göre %10-25 oranında azaltmıştır. Günde iki defa 800 mikrogram mometazon furoat, plazma kortizol EAA<sub>(0-24)</sub> değerlerini, plasebo değerlerine göre %21-40 oranında azaltmıştır. Kortizoldeki azalma, günde bir defa 10 mg prednizondan sonra, plasebo veya mometazon furoat tedavi gruplarının herbirinden anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur.



12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü araştırmalarda mometazon furoat ile 200 mikrogram (günde bir defa akşamları) - 800 mikrogram aralığındaki günlük dozlarla tedavinin sonucunda, akciğer işlevinde FEV<sub>1</sub> ve pik ekspirasyon akımı ile ölçülen düzelme, astım semptomlarının kontrolünde düzelme ve beta-2 agonisti inhalasyonu gereksiniminde azalma gözlenmiştir. Maksimum yarar 1-2 hafta veya daha uzun sreden önce sağlanamamışsa da, bazı hastalarda tedavinin başlamasında sonra 24 saat içinde akciğer işlevlerinde düzelme gözlenmiştir. Akciğer işlevindeki düzelme tedavi boyunca devam etmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik zellikler**

### **Genel zellikler**

#### Emilim:

Mometazon furoatın oral inhalasyonunu takiben sistemik biyoyararlanım oranı, kısmen, yutulan ilacın akciğerler ve barsaklardan emilimin az olması ve yoğun bir pre-sistemik metabolizmaya uğramasına bağlı olarak düşüktür. İnhalasyonla ve tek bir IV doz sonrası mometazon furoatın kararlı durum konsantrasyonu kullanılarak, mutlak biyoyararlanım sağlıklı deneklerde yaklaşık %16 ve astımı olan deneklerde yaklaşık %10 olarak tahmin edilmiştir.

#### Dağılım:

Bolus şeklinde intravenöz uygulama sonrasında ortalama kararlı durum dağılım hacmi V<sub>d</sub> 152 dir. Mometazon furoatın *in vitro* proteinlere bağlanması yüksek olup, 5 ile 500 ng/ml konsantrasyon aralığında %98 ile %99'dur.

#### Metabolizma:

Mometazon furoat araştırılan bütün türlerde büyük oranda metabolize edilmiştir. İn hale edilen mometazon furoat dozunun yutulan ve gastrointestinal kanaldan absorbe edilen kısmı, yoğun bir metabolizmaya uğrayarak çok sayıda metabolit oluşturur. Plazmada tayin edilebilir durumda majör metaboliti bulunmaz.

Mometazon insan karaciğeri hücrelerinde, sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4) tarafından, 6-beta hidroksil mometazon furoatı da içeren birçok metabolite metabolize edilmektedir.

#### Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli, oral yoldan inhale edilen bir doz, esas olarak feçes (%74) ve çok daha az oranda idrar (%8) ile atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

ASMANEX TWİSTHALER'in lineer-non lineer kinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

## **5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri**

Görülen bütün toksikolojik etkiler, bu sınıftaki bileşiklerin tipik etkileridir ve glukokortikoidlerin farmakolojik etkilerinin aşırılaşmasına bağlıdırlar.

Mometazon furoat, diğer glukokortikoidler gibi, kemirgenlerde ve tavşanlarda teratojendir. Gözlenen etkiler, sıçanlarda umbilikal herni, farelerde yarık damak, tavşanlarda ise mesane agnezisi, umbilikal herni ve n penelerde fleksiyonu. Aynı zamanda, sıçanlar, tavşanlar ve farelerde maternal kilo alımında azalma, fetal büyüme üzerine etki (düşük fetal ağırlık ve/veya kemikleşmede gecikme) ve farelerde yenidoğanların sağ kalımında azalma gözlenmiştir.

Farelerde uzun süreli karsinogenisite çalışmalarında, mometazon furoatın inhalasyonu ile tümör insidansında istatistik olarak anlamlı herhangi bir artış görülmemiştir.

Mometazon furoat standart *in vitro* ve *in vivo* testlerde genotoksik aktivite göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Susuz Laktoz (eser miktarda süt proteini içerir).

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu ürün için geçerli değildir.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay (Orijinal ambalajında),  
Açıldıktan sonra 3 ay içerisinde kullanılmalıdır.

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

Açılıncaya kadar orijinal ambalajında saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalı, dondurulmamalıdır. 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Kuru Toz İnhaler (DPI), oral solunuma uygun hazne tipi kuru toz inhalerdir. DPI yaklaşık 76 mm yükseklik ve 34 mm çapındadır ve 17 kısımdan oluşmaktadır. Toz inhaler'in birim bileşenleri, geçmişte farmasötik ürün ve tıbbi aygıtlarda kullanılmış olan farklı malzemelerden (plastik, paslanmaz çelik ve kauçuk) yapılmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri  
No:127 B Blok Kat:8  
Esentepe 34394 İSTANBUL  
Telefon : (212) 336 10 00  
Faks : (212) 215 27 33

## **8. RUHSAT NUMARASI:**

116/66

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

İlk ruhsat tarihi: 03.11.2004

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**