

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASMANEX TWİSTHALER 400 mikrogram Toz İnhaler

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 400 mikrogram susuz mometazon furoat

Yardımcı madde(ler): 1161 mikrogram laktoz (eser miktarda süt proteini içerir)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz İnhaler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ASMANEX TWİSTHALER, persistan astımın kontrolünde düzenli tedavide endikedir.

ASMANEX TWİSTHALER orta ila çok şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama şekli: ASMANEX TWİSTHALER yalnızca inhalasyon yoluyla kullanılmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Erişkin ve 12 yaş ve üzeri ergen 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 gūnaşırı 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 FEV₁ 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 beta₂-agonisti kullanımı; PEF ya da FEV₁ 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 FEV₁ öngörülen değerin %60'ı veya daha düşük, değişkenlik %30'un üstünde.

KOAH

KOAH'ı olan hastalar: ASMANEX TWİSTHALER'in, KOAH'ı olan hastalar için önerilen günlük dozu maksimum 400 mikrogramdır (günde 1-2 puff).

Özel popülasyonlar

12 yaşından küçük çocuklar: Bu yaş grubunda kullanımın önerilmesi için klinik veri bulunmamaktadır.

65 yaşından büyük yaşlı hastalar: Doz ayarlaması gerekli değildir.

Kullanım şekli:

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.

Ayrıntılı bilgi için Hasta Kullanma Talimatına bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

Mometazon furoat veya yardımcı madde olan laktozun içerdiği süt proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır (bkz . bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kortikosteroid sınıfı ilaç kullanımı ile ilişkilendirilen oral kandidiyaz, klinik çalışmalar sırasında bazı hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu enfeksiyon, uygun bir antifungal tedavi ihtiyacı doğurabilir ve bazı hastalarda ASMANEX TWİSTHALER tedavisinin kesilmesi zorunlu olabilir (bkz. 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 inhaleleri 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 okuler herpes simpleksi olan hastalarda, eğer kullanılacaksa, dikkatli kullanılmalıdır.

Kortikosteroidleri veya diğer immünoşüpresif ilaçları almakta olan hastaların belirli enfeksiyonlara (örn. suçiçeği, 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 pediyatrik 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 yükseltilecek ve eğer gerekiyorsa, sistemik kortikosteroid ve/veya infeksiyondan kuşulanılıyorsa antibiyotik vererek ve beta-agonist terapisi kullanılarak tedavi edilmelidir.

Hastalara, ASMANEX TWİSTHALER tedavisinin aniden bırakılmaması gerektiği anlatılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Laktoz: Önerilen maksimum günlük doz, günde 4.64 mg laktoz içerir. Bu miktar, laktoz intoleransı olan kişilerde normalde soruna neden olmaz.

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; ketokanazol, itrakanol, nelfinavir, ritonavir) ile birlikte uygulandığında sistemik mometazon furoat maruziyetinde artış olabilir.. Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan ketokonazolün mometazon furoat ile birlikte uygulanması, mometazon furoatın plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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.

Gebelik dönemi

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, Astmanex Twisthaler inhalasyon tozu emziren annelere verilirken dikkatli olunmalıdır.

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 kandidiyaz sıklıkla görülmüştür (> %10). Tedaviyle ilişkili diğer sık karşılaşılan (%1-10) istenmeyen etkiler farenjit, baş ağrısı ve disfonidir (bkz. Tablo 1).

Günde iki defa doz uygulamasında oral kandidiyaz, 200 mikrogram ve 400 mikrogram doz rejimlerindeki hastaların sırasıyla %6 ve %15'inde, günde tek doz rejimlerinin her ikisinde de, hastaların %2'sinde bildirilmiştir.

Tedaviyle ilgili farenjit, günde iki defa uygulama yapılan hastaların %4'ünde (200 mikrogram) ve %8'inde (400 mikrogram) bildirilmiştir. Günde bir uygulama yapılan hastalarda ise insidans %4 (200 mikrogram) ve %2'dir (400 mikrogram).

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

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına (MedDRA*) göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$)

| Kategori | QD (Günde Tek Doz) | | BID (Günde İki Doz) | |
|--|--------------------|---------|---------------------|------------|
| | 200 mcg | 400 mcg | 200 mcg | 400 mcg |
| <u>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</u> Kandidiyazis | yaygın | yaygın | yaygın | çok yaygın |
| <u>Kulak ve iç kulak hastalıkları</u> Disfoni | yaygın olmayan | yaygın | yaygın | yaygın |
| <u>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</u> Farenjit | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın |
| <u>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</u> Baş ağrısı | yaygın | yaygın | yaygın | yaygın |

Nadiren bildirilen advers olaylar, ağız ve boğaz kuruluğu, dispepsi, kilo artışı ve çarpıntıydı.

Ergenlerde veya 65 yaş ve üzerindeki hastalarda istenmeyen etki riskinin arttığına ilişkin bir görüş bulunmamaktadır.

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

Pazarlama sonrası dönem boyunca, döküntü, kaşıntı, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon gibi hipersensivite reaksiyonları bildirimleri olmuştur. Astımın şiddetlenmesi (öksürük, nefes darlığı, vizing (hışıltı) ve bronkospazm gibi) bildirilmiştir.

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 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 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 Th₂ 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 inflamatuvar 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 kozintoprine karşı anormal yanıtlar şeklinde herhangi bir HPA aksı baskılanması belirtisi bulunmamaktaydı.

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

28 gñn süreyle gñnde iki defa 400 mikrogram, gñnde iki defa 800 mikrogram mometazon furoat veya gñnde 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, gñnde iki defa mometazon furoat uygulamasının potansiyel sistemik etkisi değerlendirilmiştir. Gñnde iki defa 400 mikrogram mometazon furoat tedavisi, plazma kortizol EAA₍₀₋₂₄₎ değerlerini, plasebo değerlerine göre %10-25 oranında azaltmıştır. Gñnde iki defa 800 mikrogram mometazon furoat, plazma kortizol EAA₍₀₋₂₄₎ değerlerini, plasebo değerlerine göre %21-40 oranında azaltmıştır. Kortizoldeki azalma, gñnde 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 (gñnde bir defa akşamları) - 800 mikrogram aralığındaki gñnlük dozlarla tedavinin sonucunda, akciğer işlevinde FEV₁ 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 süreden 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 özellikler

Genel özellikler

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_d 152 litredir. Mometazon furoatın *in vitro* proteinlere bağlanması yüksek olup, 5 ile 500 ng/ml konsantrasyon aralığında %98 ile %99'dur.

Metabolizma: 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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

Mometazon furoat, diğer glukokortikoidler gibi, kemirgenlerde ve tavşanlarda teratojendir. Gözlenen etkiler, sıçanlarda umbilikal herni, farelerde yarı damak, tavşanlarda ise mesane agnezisi, umbilikal herni ve ön pençelerde fleksiyondur. 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°'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve niceliği

Schering Plough Kuru Toz İnhaleri (DPI), oral solunuma uygun hazne tipi kuru toz inhaleridir. 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

116/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.11.2004

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ