

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BECLOSP 80 mcg aerosol inhalasyonu, çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir püskürtme;

#### Etkin madde:

Beklometazon dipropiyonat.....100 mcg

Hastaya ulaşan her bir doz 80 mcg Beklometazon dipropiyonat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhalasyonu, çözelti

Ölçüm valfli, alüminyum vial içerisinde aerosol inhaler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

BECLOSP, 5 yaş ve üstü hastalarda astımın profilaktik tedavisinde endikedir.

Kullanımdaki önemli sınırlamalar:

BECLOSP, akut bronkospazmın rahatlatılması amacıyla kullanılmamalıdır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

BECLOSP, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

##### Yetişkinler ve 12 yaş üstü adolesanlar

Başlangıç dozu, hastaların mevcut astım semptomları kontrolünün ve olabilecek alevlenme riskinin kontrol edilmesi de dahil olmak üzere önceki astım tedavisi ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Daha önce inhale kortikosteroid kullanmayan 12 yaş ve üstü hastalar için önerilen başlangıç dozu, yaklaşık 12 saat ara ile günde iki kez 40 ila 80 mcg'dir. Başka bir inhale kortikosteroid ürününden BECLOSP'a geçen hastalar için, önceki inhale kortikosteroid ürününün dozuna ve hastalık ciddiyetine göre BECLOSP'un uygun başlangıç dozu seçilmelidir: günde iki kez 40, 80, 160 veya 320 mcg. 2 haftalık tedaviden sonra başlangıç dozuna yeterince yanıt vermeyen hastalar için dozu artırmak, ek astım kontrolü sağlayabilir. 12 yaş ve üstü hastalar için önerilen maksimum doz günde iki kez 320 mcg'dir.

##### 5-11 yaş arası pediatrik popülasyon

Başlangıç dozu, hastaların mevcut astım semptomları kontrolünün ve olabilecek alevlenme riskinin kontrol edilmesi de dahil olmak üzere önceki astım tedavisi ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir. 5-11 yaşları arasındaki hastalar için önerilen başlangıç dozu, yaklaşık 12 saatte bir

olmak üzere günde iki kez 40 mcg'dir. 2 haftalık tedaviden sonra BECLOSP 40 mcg'ye yeterince cevap vermeyen hastalar için doz günde iki kez BECLOSP 80 mcg'ye yükseltmek ek astım kontrolü sağlayabilir. 5-11 yaşları arasındaki hastalar için önerilen maksimum doz günde iki kez 80 mcg'dir.

#### Genel doz önerileri

Semptom iyileşmesinin başlangıcı ve derecesi hastalarda bireysel olarak değişecektir. Astım semptomlarındaki iyileşme, tedavinin başlamasından sonraki 24 saat içinde veya 1 ya da 2 hafta içinde görülebilir; ve tedavinin 3 ila 4 haftasına kadar maksimum iyileşme beklenmemelidir. Solunum fonksiyonlarındaki iyileşme genellikle tedavinin başlangıcından sonraki 1 ila 4 hafta içinde görülür.

Eğer bir BECLOSP dozaj rejimi, astımın yeterli kontrolünü sağlayamıyorsa, terapötik rejim yeniden değerlendirilmeli ve ilave terapötik seçenekler (örneğin, BECLOSP'un mevcut dozunun daha yüksek bir dozla değiştirilmesi veya ek kontrol terapileri ilave edilmesi) göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm inhale kortikosteroidde olduğu gibi, uygun astım kontrolünü sağlayan en düşük seviyeye BECLOSP dozunu zaman içinde azaltılarak titre edilmesi önerilir. Bu, özellikle çocuklar için önemlidir, çünkü kontrollü bir çalışma sonucu beklometazon dipropiyonatın çocuklarda büyümeyi etkileme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

#### **Uygulama şekli:**

5 yaş ve üstü hastalar BECLOSP'u ağızdan inhale yolla uygulamalıdır. Solunumdan sonra hasta, orofarengeal kandidiyazis riskini azaltmak için yutmadan ağzını suyla çalkalamalıdır.

BECLOSP'un 5 yaşından küçük çocuklarda spacer cihazıyla kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

Hastalara inhalasyon cihazlarının uygun kullanımı konusunda talimat verilmelidir. 2 ürünün oranısına bağlı olarak 40 mcg veya 80 mcg dozu kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın tutarlı bir doz dağıtımı elde edilir (yani, 40 mcg doz için 2 puf, 80 mcg doz için 1 puf ile doz sağlanmalıdır).

Kullanmaya hazırlama: Hastalar, BECLOSP'u ilk kez kullanacak ise veya BECLOSP'un 10 günden uzun süre kullanılmamış olması durumunda kullanmadan önce iki kez havaya püskürterek BECLOSP çalışmaya hazırlanmalıdır. BECLOSP'u hazırlarken gözlerinize veya yüzünüze püskürtmekten kaçınınız.

#### **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Doz ayarlanması gerekli değildir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Doz ayarlanması gerekli değildir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda 5-12 yaşları arasındaki 834 çocuğa HFA beklometazon dipropiyonat (HFA-BDP) uygulandı. Beklometazon dipropiyonatın 5 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

BECLOSP'un 5 yaşından küçük çocuklarda spacer cihazıyla kullanılması önerilmez. 5 yaşın altındaki çocukları taklit eden inspirasyon akışlarını kullanan spacer ile beklometazon dipropiyonat ile *in vitro* doz karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar, spacer cihazından verilen ilaç miktarının, Tablo 1'de gösterildiği gibi 5 ila 10 saniyelik bekleme süreleriyle birlikte hızla düştüğünü göstermiştir. BECLOSP, spacer cihazıyla birlikte kullanılıyorsa, derhal solunması önemlidir.

6 aydan 5 yaşına kadar olan çocuklar tarafından üretilen ortalama inspirasyon akış hızlarına bağlı olarak, çeşitli bekleme sürelerinde günde bir kez bir puf beklometazon dipropiyonat 40 mcg'den üretilen günlük doz aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmektedir:

Tablo 1. Pediyatrik Hastalarda Bekleme Süresine Dayalı Ortalama Günlük Doz

	<b>Bekleme Süresi, dakika</b>	<b>Ortalama ilaç dağıtım Spacer mcg/aktüasyon*</b>	<b>Vücut ağırlığı 50. Yüzdeler, kg<sup>†</sup></b>	<b>İlaç dozu başına verilir, mcg/kg<sup>‡</sup> §</b>
6 aylık, Akış oranı 4,8 L / dk	0	11,5	7,6	1,2
2 yaş, Akış oranı 8,2 L / dk	0	14,1	13,5	0,83
2 yaş, Akış oranı 8,2 L / dk	5	5,4	13,5	0,32
2 yaş, Akış oranı 8,2 L / dk	10	3,9	13,5	0,23
5 yaş, Akış oranı 11 L / dk	0	17,5	18	0,78

\*Özet raporu; Beklometazon dipropiyonat Pediyatrik Doz Karakterizasyonu; 3M Farmasötik Geliştirme, 21 Temmuz 2004

†Ulusal Kronik Hastalıkları Önleme ve Sağlığın Geliştirilmesi Ulusal Merkezi (2000) ile birlikte Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi tarafından geliştirilen CDC Büyüme çizelgeleri.

‡ İnhalasyonda tahmini % 20 kayıp dahildir.

§ Beklometazon dipropiyonat (BDP) bir spacer cihazı kullanmadan ortalama bir yetişkinde yaklaşık 0,4 mcg/kg veya 0,8 mcg/kg/gün iletilir.

Kontrollü klinik çalışmalar, inhale kortikosteroidlerin pediyatrik hastalarda büyüme hızında bir azalmaya neden olabileceğini göstermiştir. 12 aylık, randomize, kontrollü bir klinik çalışma, 5 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda büyüme üzerinde spacer olmadan HFA beklometazon dipropiyonat kombinasyonunun, büyük hacimli spacer ile CFC beklometazon dipropiyonat kombinasyonuna karşı etkileri değerlendirilmiştir. Toplam 520 hastanın 394'ü HFA-BDP (100 ila 400 mcg / gün ex valf), 126'sı CFC-BDP (200 ila 800 mcg / gün ex-valf) almıştır. Her tedavi kolunda benzer astım kontrolü kaydedildi. 12. aydaki sonuçlar bazal değerlerle karşılaştırıldığında, HFA-BDP ile tedavi edilen çocuklarda ortalama büyüme hızı, büyük hacimli spacer yoluyla CFC-BDP ile tedavi edilen çocuklarla belirtilenden yaklaşık 0,5 cm / yıl daha düşüktür. Nihai yetişkin boyuna etkisi de dahil olmak üzere, oral olarak solunan kortikosteroidlerle ilişkili büyüme hızındaki azalmanın uzun vadeli etkileri bilinmemektedir. Oral olarak inhale kortikosteroidlerle tedavinin kesilmesinin ardından uzama hızını "yakalama" potansiyeli yeterince çalışılmamıştır.

Beklometazon dipropiyonat dahil oral olarak inhale kortikosteroid alan çocukların ve adolesanların büyümesi rutin olarak izlenmelidir (örneğin, stadiometri ile). Herhangi bir kortikosteroid üzerindeki bir çocuğun veya adolesanın büyüme yavaşlaması varsa, bu etkiye özellikle duyarlı olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun süreli tedavinin potansiyel büyüme etkileri, elde edilen klinik yararlarla alternatif tedavilerle ilişkili riskleri karşılaştırılmalıdır. Beklometazon dipropiyonat dahil oral olarak solunan kortikosteroidlerin sistemik etkilerini en aza indirmek için her hasta en düşük etkili dozuna titre edilmelidir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Beklometazon dipropiyonat klinik çalışmaları, genç gönüllülerden farklı tepki gösterip göstermediklerini belirlemek için 65 yaş ve üstü yeterli sayıda denek incelenmiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastalar arasındaki tepkilerde farklılıklar tanımlanamamıştır. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi, genellikle dozaj aralığının düşükten başlayarak, azalmış karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonlarının ve eşlik eden hastalıkların veya diğer ilaç tedavisine dikkat edilerek yüksek sınıra yaklaşılmalıdır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Beklometazon dipropiyonata veya bölüm 6.1'de listelenen diğer bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hastalara, ilacın akciğerlerdeki hedef alanlara ulaşmasını sağlamak için inhalerin kullanımı konusunda uygun şekilde talimat verilmelidir. BECLOSP'un etkili olabilmesi için, astım semptomları olmasa bile hastalar tarafından düzenli olarak kullanılmalıdır. Semptomlar kontrol edildiğinde, idame BECLOSP tedavisi aşamalı olarak minimum etkili doza indirilmelidir. İn hale steroid tedavisi aniden kesilmemelidir.

Astımı olan hastalar akut atak riski altındadır ve solunum fonksiyon testleri de dahil olmak üzere astım kontrolleri düzenli olarak değerlendirilmelidir.

BECLOSP, astım ataklarının derhal giderilmesi için endike değildir. Bu nedenle hastaların bu gibi durumlar için rahatlama ilaçlarına (kısa etkili inhale bronkodilatör) sahip olmaları gerekir.

Şiddetli astım alevlenmeleri olağan şekilde tedavi edilmelidir. Daha sonra, oldukça iyi bir beklometazon dipropiyonat dozunun maksimum günlük doza yükseltilmesi gerekli olabilir. Gerekirse beta-agonist tedavisi ile birlikte bir enfeksiyon varsa sistemik steroid tedavisi ve/veya bir antibiyotik gerekebilir.

Şiddetli astım, ciddi atak ve hatta ölüm riski bulunduğu için, akciğer fonksiyon testi de dahil olmak üzere düzenli tıbbi değerlendirme gereklidir. Hastalar, beklometazon dipropiyonat tedavisindeyken pik akışımın düşmesi, semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi veya kısa etkili rahatlatıcı bronkodilatör tedavisinin daha az etkili olması veya normalden daha fazla inhalasyonun gerekli olması durumunda mümkün olan en kısa sürede tıbbi yardım alması istenmelidir; bu astım kontrolünün bozulduğunu gösterebilir. Bu meydana gelirse, hastalar değerlendirilmeli ve artmış anti-inflamatuvar tedaviye ihtiyaç olduğu düşünülmelidir (örn. daha yüksek dozlarda inhale kortikosteroid veya bir kür oral kortikosteroid).

BECLOSP ile tedavi aniden kesilmemelidir.

Uzun süre veya yüksek dozlarda veya her ikisinde sistemik steroid almış olan hastalar, inhale steroid tedavisine geçerken özellikle dikkat edilmeli ve daha sonra kontrol edilmelidirler. Sistemik steroidin normal idame dozuna ek olarak, inhale steroid verilmeden önce hastaların stabil astıma sahip olması gerekir. Sistemik steroidlerin kesilmesi, inhale steroid tedavisinin başlamasından yaklaşık yedi gün sonra başlayarak kademeli olmalıdır. 10 mg veya daha düşük prednizolonun günlük oral dozları için, 1 mg'lik adımlarla, 1 haftadan az olmayan aralıklarla dozun azaltılması önerilir. Günlük idame dozlarında 10 mg'dan fazla oral prednizolon alan hastalar için, dozda daha büyük haftalık azaltmalar kabul edilebilir. Doz azaltma şeması, idame sistemik steroid dozunun büyüklüğü ile korelasyon gösterecek şekilde seçilmelidir.

Çoğu hasta, solunum fonksiyonunun iyi sürdürülmesi ile inhale steroidlere başarıyla geçebilir, ancak geçişten sonraki ilk birkaç ay hastanın, travma, cerrahi veya ciddi enfeksiyonlar gibi stresli acil durumlarla başa çıkmasını sağlamak için hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı yeterince iyileşene kadar özel bakım gereklidir. Bu nedenle hastalar, stres dönemlerinde veya hava yolu tıkanıklığı veya mukusun solunan uygulama yolunu önemli ölçüde tehlikeye attığı durumlarda sistemik steroid tedavisini hızla yeniden başlatma olası ihtiyacını belirtmek için bir steroid uyarı kartı taşınmalıdır. Ek olarak, bu tür hastalara bu durumlarda kullanılmak üzere bir kortikosteroid tableti yanında bulundurması tavsiye edilebilir. İn hale edilen steroidlerin dozu arttırılmalı ve daha sonra sistemik steroid kesildikten sonra yavaş yavaş idame seviyesine düşürülmelidir. Uzun süreli sistemik steroid tedavisinin neden olduğu bozulmuş adrenokortikal fonksiyondan iyileşme yavaş olduğundan, adrenokortikal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir.

Hastalara, sistemik steroidin bırakılması sırasında, solunum fonksiyonunun sürdürülmesine hatta iyileşmesine rağmen, spesifik olmayan bir şekilde kendilerini iyi hissetmeyecekleri

bildirilmelidir. HPA aksı baskılanması kanıtı olmadıkça, hastalara inhale edilen ilaca devam etmeleri ve kendini iyi hissetmese bile sistemik steroidlerin bırakılmasına devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Sistemik steroidlerin kesilmesi, atopik egzama ve rinit gibi alerjik hastalıkların alevlenmesine neden olabilir. Bunlar kortikosteroidler ve/veya antihistaminikler de dahil olmak üzere topikal tedavi ile gerektiği gibi tedavi edilmelidir.

Beklometazon dipropiyonat, diğer inhale steroidler gibi, akciğerlerden sistemik dolaşıma emilir. Beklometazon dipropiyonat ve metabolitleri, adrenal fonksiyonun saptanabilir şekilde baskılanmasına neden olabilir. Günlük 100-800 mcg doz aralığında, beklometazon dipropiyonat ile yapılan klinik çalışmalar sonucunda, adrenal fonksiyon ve duyarlılık için normal aralık içinde ortalama değerler gösterdiği kanıtlanmıştır.

Bununla birlikte, inhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri, özellikle uzun süre reçete edilen yüksek dozlarda ortaya çıkabilir. Bu etkilerin oral kortikosteroidlerden çok daha az olması muhtemeldir. Olası sistemik etkileri çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom, bulanık görme, Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal supresyon, ve daha seyrek olarak, psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da saldırganlık (özellikle çocuklarda) içeren psikolojik ya da davranışsal bir dizi etkileri vardır. Bu nedenle, inhale kortikosteroid dozunun düzenli olarak gözden geçirilmesi ve astımın etkili kontrolünün sağlandığı en düşük doza titre edilmesi önemlidir.

İnhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören çocukların boylarının düzenli olarak takip edilmesi önerilir. Büyüme yavaşlarsa, mümkünse inhale kortikosteroid dozunu astımın etkin kontrolünün sürdürüldüğü en düşük doza düşürmek amacıyla tedavi gözden geçirilmelidir. Buna ek olarak, hastanın pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir.

Özellikle önerilen dozlardan daha yüksek dozda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi, klinik olarak anlamlı adrenal supresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. Akut adrenal krizi potansiyel olarak tetikleyebilecek durumlar arasında travma, cerrahi, enfeksiyon veya dozda hızlı bir azalma bulunur. Semptomların görülmesi tipik olarak belirsizdir ve anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç seviyesinin azalması, hipotansiyon, hipoglisemi ve nöbetleri içerebilir. Stres veya elektif cerrahi dönemlerinde ek sistemik kortikosteroid baskılaması düşünülmelidir. Bu hastalara her zaman ihtiyaçlarını belirten bir steroid uyarı kartı taşımaları söylenmelidir.

Diğer kortikosteroidler gibi, aktif veya latent akciğer tüberkülozu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamadan sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani bir artış ile paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm

hızlı etkili bir bronkodilatöre tepki verir ve hemen tedavi edilmelidir. Beklometazon dipropiyonat derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozuklukları bildirilebilir. Hasta, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen; bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse, katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (SSKR) gibi nadir hastalıkların dahil olabileceği olası nedenlerin değerlendirilmesi için hastaya bir göz doktoruna başvurması önerilir.

#### **KOAH hastalarında pnömoni**

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

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

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

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

BECLOSP az miktarda etil alkol içermektedir. Özellikle disülfiram veya metronidazol alan duyarlı hastalarda teorik olarak etkileşim potansiyeli vardır.

Beklometazon, CYP3A metabolizmasına diğer kortikosteroidlerden daha az bağımlıdır ve genel olarak etkileşimi olası değildir; bununla birlikte, güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örn. ritonavir, kobisistat) birlikte kullanımı ile sistemik etki olasılığı göz ardı edilemez ve bu nedenle bu tür ajanların kullanımı ile dikkat ve uygun izleme önerilmektedir.

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

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ile ilgili veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İlaç kullanımı ancak anneye sağlanması beklenen yararı, fetus veya yenidoğan için olası riskten fazla ise düşünülmelidir. Gebe hayvanlara kortikosteroid uygulanması, yarı damak ve rahim içi büyüme geriliği dahil fetal gelişim anormalliklerine neden olmuştur. Bu nedenle, insan fetüsünde de bu tür riskler olabilir. Bununla birlikte, hayvanlardaki fetal değişiklikler nispeten yüksek sistemik maruziyetten sonra meydana gelmiştir. Beklometazon dipropiyonat doğrudan akciğerlere inhale yolla verildiği için, kortikosteroidlerin sistemik yollarla verilmesiyle ortaya çıkan yüksek seviye maruziyeti önler.

Beklometazon dipropiyonatin hamilelikte kullanılması, ilacın olası yararlarının olası tehlikelere karşı değerlendirilmesini gerektirir. İlaç, görünürde kötü bir sonuç olmaksızın uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **Laktasyon dönemi**

Beklometazon dipropiyonatin emziren hayvanların sütüne geçişini inceleyen spesifik bir çalışma yapılmamıştır. Beklometazon dipropiyonatin süte geçmesi muhtemeldir. Bununla birlikte, inhalasyon yoluyla kullanılan nispeten düşük dozlar göz önüne alındığında, süte geçen ilaç seviyelerinin düşük olması muhtemeldir. Bebeklerini emziren annelerde ilacın anne için terapötik yararları dikkate alınarak, emzirmenin mi yoksa BECLOSP'un mu bırakılacağına karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

BECLOSP'un insanlar için potansiyel riski bilinmemektedir. İnsanlarda hamilelik veya emzirme döneminde itici gaz HFA 134a ile ilgili herhangi bir deneyim veya güvenilirlik kanıtı yoktur. Bununla birlikte, HFA 134a'nın hayvanlarda üreme fonksiyonu ve embriyofetal gelişim etkisi üzerine yapılan çalışmalar klinik olarak anlamlı hiçbir yan etki ortaya koymamıştır.

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

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi olduğu bildirilmemiştir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Nadiren göz, yüz, dudaklar ve boğazda ödem (anjioödem) dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.



Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, kullanımdan sonra paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durumda derhal kısa etkili bronkodilatör ile tedaviye başlanmalı, BECLOSP kesilmeli ve alternatif profilaktik bir tedavi uygulanmalıdır.

İnhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri, özellikle uzun süreler için reçete edilen yüksek dozlarda ortaya çıkabilir. Bu etkiler; adrenal supresyon, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom oluşumunu içerir.

Beklometazon dipropiyonat alırken yaygın olarak, ses kısıklığı ve boğaz ve ağızda kandidiyaz ortaya çıkabilir. Ses kısıklığı ve kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için, hastalara inhalerini kullandıktan sonra ağızlarını çalkalamaları tavsiye edilmelidir.

MedDra sistemi organ sınıfı ve sıklığına dayanarak, advers olaylar aşağıdaki sıklık tahminine göre aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

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).

MedDra Sistem Organ Sınıfı	Sıklık ve Semptom
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın Ağızda ve boğazda kandidiyazis, Pnömoni (KOAHLı hastalarda)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek Alerjik reaksiyonlar, gözde, boğazda, dudakta ve yüzde anjiyoödem
Endokrin hastalıkları	Çok seyrek Adrenal supresyon*, büyüme geriliği* (çocuklarda ve ergenlerde), kemik yoğunluğunda azalma*
Psikiyatrik hastalıklar	Bilinmiyor Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, saldırganlık, davranış değişiklikleri (ağırlıklı olarak çocuklarda) ve intihar düşüncesi (öncelikle çocuklarda)
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan Baş ağrısı, vertigo, tremor
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)  Çok seyrek Katarakt*, glokom*  Bilinmiyor

	Santral seröz retinopatisi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın Ses kısıklığı, farenjit  Yaygın olmayan Öksürük, artmış astım semptomları  Seyrek Paradoksal bronkospazm
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın Ağızda tat bozukluğu  Yaygın olmayan Mide bulantısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan Ürtiker, döküntü prurit, eritem, purpura
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok seyrek Kemik mineral yoğunluğunda azalma

\*Sistemik reaksiyonlar, özellikle uzun süre yüksek doz reçete edildiğinde inhale kortikosteroidlere olası bir yanıtıdır (bkz. Bölüm 4.4).

**Tablo:** Tedavi ve Günlük Doza Göre Beklometazon Dipropiyonat için Hastaların En Az %3'ü Tarafından Bildirilen Advers Olaylar

Advers olaylar	Plasebo (N=289) %	Beklometazon dipropiyonat			
		Toplam (N=624) %	80-160 mcg (N=233) %	320 mcg (N=335) %	640 mcg (N=56) %
Üst solunum yolu enfeksiyonu	11	9	7	11	5
Rinit	9	6	8	3	7
İnhalasyon yolunda oral semptomlar	2	3	3	3	2
Sinüzit	2	3	3	3	0
Ağrı	<1	2	1	2	5
Sırt ağrısı	1	1	2	<1	4

% 1 ila % 3 insidans ile beklometazon dipropiyonat kullanılan bu klinik çalışmalarda meydana gelen ve plasebodan daha yüksek bir insidansla meydana gelen diğer advers olaylar bulantı, dismenore ve öksürüktür.

### 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**

Akut doz aşımının sorunlara yol açması muhtemel değildir. İlacın kısa sürede fazla miktarda solunmasını izleyen tek zararlı etki HPA aksı fonksiyonunun baskılanmasıdır. Özel acil durum önlemlerinin alınması gerekmez. Astımı kontrol etmek için beklometazon dipropiyonatla tedaviye önerilen dozda devam edilmelidir; HPA aksı işlevi bir veya iki günde iyileşir.

Aşırı dozda beklometazon dipropiyonat alınması durumunda, HPA supresyonuna ek olarak, adrenal kortekste bir dereceye kadar atrofi meydana gelebilir. Bu durumda hasta steroid bağımlı olarak tedavi edilmeli ve prednisolon gibi sistemik bir steroidin uygun bir profilaktik dozuna aktarılmalıdır. Durum stabilize edildikten sonra, bölüm 4.4'te tarif edilen yöntemle hasta BECLOSP'a tekrar başlayabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5. 1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapotik grubu: Glukokortikoidler

ATC Kodu: R03BA01

Etki mekanizması

Beklometazon dipropiyonat, zayıf glukokortikoid reseptörü bağlanma afinitesine sahip bir ön ilaçtır. Güçlü bir topikal antiinflamatuvar ajan olan aktif metabolit beklometazon 17-monohidrata esteraz enzimleri yoluyla kapsamlı bir şekilde hidrolize edilir.

BECLOSP, çözelti içerisinde beklometazon dipropiyonat ile birlikte itici HFA-134a içerir. Bu da oldukça iyi bir aerosol olmasını sağlar. Aerosol damlacıkları ortalama olarak kloroflorokarbon (CFC) içeren süspansiyon formülasyonları veya beklometazon dipropiyonatın kuru toz formülasyonları tarafından verilen beklometazon dipropiyonat partiküllerinden çok daha küçüktür.

Ekstra ince parçacık fraksiyonu atış başına  $\leq 3,3$  mikron olan ilaç parçacıklarının  $\%60 \pm \%20$ 'si, eski aktüatör olacaktır.

Hafif astımı olan yetişkinlerde radyo-etiketli birikim çalışmaları, ilacın büyük kısmının ( $>\% 55$  eski aktüatör) akciğerde ve küçük bir miktarının ( $<\% 35$  eski aktüatör) orofarinkste biriktiğini göstermiştir. Bu uygulama özellikleri, CFC beklometazon dipropiyonat formülasyonlarına kıyasla daha düşük toplam günlük beklometazon dipropiyonat dozlarında eşdeğer terapötik etkilere neden olur.

İnhale edilen beklometazon dipropiyonat, astım tedavisinde iyi etki göstermektedir. Sentetik bir glukokortikoiddir ve akciğerler üzerinde topikal, antienflamatuvar bir etki gösterir ve oral kortikosteroidlerden daha az sistemik etkiye sahiptir.

Karşılaştırmalı klinik çalışmalar, astım hastalarının, beklometazon dipropiyonat aerosol inhaler içeren CFC'den daha düşük toplam günlük dozlarda beklometazon dipropiyonat ile eşdeğer pulmoner fonksiyon ve semptomların kontrol altına alındığını göstermiştir.

14 gün boyunca beklometazon dipropiyonat verilen hafif astımlı hastalarda yapılan farmakodinamik çalışmalar, üriner serbest kortizol supresyonu ve elde edilen serum toplam beklometazon düzeyleri arasında doğrusal bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Günlük 800 mcg uygulanan beklometazon dipropiyonat ve aynı dozda uygulanan CFC içeren beklometazon dipropiyonatın üriner serbest kortizol baskılaması benzer bulunmuştur. Beklometazon dipropiyonat, CFC içeren ürüne göre daha düşük doz uygulandığından daha geniş güvenilirlik aralığına sahip olduğunu göstermektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Beklometazon dipropiyonatın farmakokinetik profili, tek ve çoklu doza ulaştıktan sonra total beklometazon (BOH) (beklometazon OH ve beklometazon dipropiyonat veya beklometazon OH'ye hidrolize edilmiş monopropiyonat toplamı) için pik serum konsantrasyonuna 30 dakika sonra ulaştığını göstermiştir.

### Emilim:

BDP'nin ortalama pik plazma konsantrasyonu ( $C_{max}$ ), beklometazon dipropiyonat (4 puf 80 mcg/aktüasyon dozu) kullanılarak 320 mcg inhalasyonundan 0,5 saat sonra 88 pg/ml ölçülmüştür. Ana ve en aktif metabolit olan 17-BMP'nin ortalama pik plazma konsantrasyonu, 320 mcg beklometazon inhalasyonundan sonra 0,7 saatte 1419 pg/ml ölçülmüştür. Aynı nominal doz olan iki beklometazon dipropiyonat dozu (40 ve 80 mcg/aktüasyon dozu) tarafından sağlandığında, eşdeğer sistemik farmakokinetik beklenebilir. 17-BMP'nin  $C_{max}$ 'si 80 ve 320 mcg doz aralığında dozu orantılı olarak artmıştır.

### Dağılım:

17-BMP'ye 1000 ila 5000 pg/mL konsantrasyon aralığında *in vitro* protein bağlanması %94-96 olduğu rapor edilmiştir. Protein bağlanması değerlendirilen konsantrasyon aralığında sabittir. BDP veya metabolitlerinin dokularda depolandığına dair bir kanıt yoktur.

### Biyotransformasyon:

Sitokrom P450-3A biyotransformasyon yoluyla katalizi sonucu üç ana metabolit oluşur: beklometazon-17 monopropiyonat (17-BMP), beklometazon-21 monopropionat (21-BMP) ve beklometazon (BOH). Akciğer dilimleri BDP'yi hızlı bir şekilde 17-BMP'ye ve daha yavaş olarak BOH'ye metabolize eder. 17-BMP en aktif metabolittir.

### Eliminasyon:

İnhale BDP'nin ana eliminasyon yolunun hidroliz olduğu görünmektedir. İnhale BDP'nin %90'dan fazlası sistemik dolaşımında 17-BMP olarak bulunur. 17-BMP'nin ortalama eliminasyon yarı ömrü 2,8 saattir. Pikin yaklaşık değeri, günlük toplam 800 mcg dozdan sonra 2 nanogram/ml'dir ve 100 mcg, 200 mcg ve 400 mcg'dan sonra serum seviyeleri orantılıdır. Beklometazon dipropiyonat ve çeşitli metabolitlerinin eliminasyonunun ana yolu dışkıdır. Oral olarak uygulanan dozun %10 ila %15'i ilacın hem konjuge hem de serbest metabolitleri olarak idrarla atılır.

Hem tek doz hem de çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, 200 mcg beklometazon dipropiyonat dozu, beklometazon dipropiyonat aerosol içeren 400 mcg CFC dozu ile karşılaştırılabilir toplam BOH seviyelerine ulaşılmıştır. Bu, aynı klinik etkiyi elde etmek için daha düşük toplam günlük beklometazon dipropiyonat dozlarını araştırmanın bilimsel gerekçesini sağlamıştır.

### Pediyatrik hastalar

Çocuklarda yapılan tek dozluk bir farmakokinetik çalışmada, bir spacer olmadan verilen 200 mcg'lık bir oldukça iyi bir beklometazon dipropiyonat dozu, bir spacer yoluyla verilen bir 400 mcg'lık CFC içeren beklometazon dipropiyonat dozuyla karşılaştırılabilir EAA (beklometazon 17-monopropionat) seviyelerine ulaşmıştır.

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

Hayvan çalışmalarında, propellant HFA-134a'nın çok yüksek maruz kalma konsantrasyonları önemli bir farmakolojik etkisi olmadığı gösterilmiştir, daha sonra narkoz ve nispeten zayıf bir kardiyak duyarlılık etkisi bulunmuştur. Kardiyak duyarlılığın gücü CFC-11'den daha azdır (trifloroklorometan).

Toksisiteyi saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda, tekrarlanan yüksek dozlu itici gaz HFA-134a, sistemik maruziyete dayalı güvenlilik sınırının, insanlara göre fare, sıçan ve köpek için sırasıyla 2200, 1314 ve 381 mertebesinde olacağı belirtilmiştir.

İtici gaz HFA-134a'yı kemirgenlerde inhalasyon yoluyla uzun süreli uygulama dahil *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan değerlendirilen potansiyel bir mutajen, klastojen veya kanserojen olarak düşünmek için hiçbir neden yoktur.

Hamile ve laktasyon dönemindeki sıçanlara ve tavşanlara uygulanan itici HFA-134a çalışmaları özel bir tehlike oluşturmamıştır.

Hayvanlarda, nispeten yüksek dozların sistemik uygulaması büyüme geriliği ve yarı damak dahil olmak üzere fetal gelişim anormalliklerine neden olabilir. Bu nedenle, insan fetüsünde bu tür etkilerin çok küçük bir riski olabilir. Bununla birlikte, beklometazon dipropiyonatın akciğerlere inhalasyonu ile kortikosteroidlerin sistemik yollarla verilmesiyle ortaya çıkan yüksek düzeyde maruziyet önlenir. Sıçan ve köpeklerde beklometazon dipropiyonat ile yapılan güvenlik çalışmaları, timus, adrenal ve dalak ağırlıklarında azalma gibi lenfoid doku değişiklikleri de dahil olmak üzere normal olarak genel steroid maruziyeti ile ilişkili olanlar

dışında çok az advers etkiler görülmüştür. Sıçanlarda bu ürünle yapılan üreme çalışmasında inhale beklometazon dipropiyonat herhangi bir teratojenik etki göstermemiştir.

## **6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Etil alkol (susuz)

HFA 134a

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Boş olduğunu düşünseniz bile tüpü delmeyiniz, kırmayınız, yakmayınız ve ısı kaynaklarından uzak tutunuz.

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

Ürünümüzde ambalaj malzemesi olarak, ölçüm valfli ve 17 ml alüminyum vialler (tüp) kullanılmıştır. Her kanister (tüp ve valf) inhaler kullanımının amacına uygun bir şekilde gerekli püskürtmeyi yapması için bir toz kapağı donanımlı gövdeye sahip, indikatörlü plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiştir.

### **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

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

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-posta: deva@devaholding.com.tr

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

2023/91

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

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**