

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLIXOTIDE 50 mcg Inhaler

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her uygulamada:

Flutikazon propiyonat (INN)50 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı, ölçülü dozlu aerosol.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hastalar inhale FLIXOTIDE tedavisinin profilaktik özelliğinden haberdar olmalı ve belirtileri olmadığında dahi düzenli kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. FLIXOTIDE sadece oral yolla inhalasyon içindir.

Reçete edilen her dozun minimum 2 inhalasyonla verilmesi planlanmıştır.

Terapötik etki 4-7 günde başlar, ancak daha önceden inhale steroid almamış olan hastalarda 24 saat içinde belirli bir düzelme görülebilir.

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

Yetişkinler ve 16 yaş üzeri çocuklar: Günde 2 kez 100-1000 mikrogram.

Hastalara hastalığın şiddetine uygun inhale FLIXOTIDE başlangıç dozu verilmelidir:

Hafif astım: Günde 2 kez 100-250 mikrogram

Orta şiddetli astım: Günde 2 kez 250-500 mikrogram

Şiddetli astım: Günde 2 kez 500-1000 mikrogram (yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisi, astım tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir)

Doz daha sonra, bireysel yanıtlara göre kontrol sağlanana kadar ayarlanabilir veya etkili en düşük doza indirilebilir.

Alternatif olarak, flutikazon propiyonatın başlangıç dozu toplam günlük beklometazon dipropiyonat dozunun yarısı olacak şekilde veya ölçülü dozlu inhalerle verilen doza eşdeğer olacak şekilde hesaplanabilir.

Uygulama şekli:

FLIXOTIDE sadece oral yolla inhalasyon içindir.

Basıncılı, ölçülü dozlu inhaler kullanımının zor olduğunu düşünen hastalarda FLIXOTIDE Inhaler ile birlikte ara parça kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaş ve üzerindeki çocuklar:

Günde 2 kez 50-200 mikrogram.

Birçok çocukta astım günde 2 kez 50-100 mikrogramlık doz rejimi ile iyi şekilde kontrol edilecektir. Astımı yeterli seviyede kontrol edilemeyen hastalar için doz günde 2 kez 200 mikrograma kadar çıkarılarak ilave fayda sağlanabilir.

Çocuklara hastalıklarının şiddetine göre, uygun inhale FLIXOTIDE başlangıç dozu verilmelidir.

Doz daha sonra, bireysel yanıtlara göre kontrol sağlanana kadar ayarlanabilir veya etkili en düşük doza indirilebilir.

1-4 yaş arası çocuklar:

FLIXOTIDE Inhaler, küçük çocuklarda sıklıkla ve şiddetli görülen astım belirtilerinin kontrol edilmesinde fayda sağlamaktadır.

1-4 yaş arası çocuklarda yapılan klinik çalışmalar, günde iki kez 100 mikrogram'ın yüz maskesi ile birlikte pediyatrik ara parça yolu ile uygulanmasının astım belirtilerinin kontrol altına alınmasında en uygun yol olduğunu göstermiştir.

Astım teşhisi ve tedavisi düzenli kontrol altında tutulmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hastanın inhaleri kullanma tekniği kontrol edilmelidir, çünkü optimum düzeyde ilacın akciğerlere ulaşması için inhalerin inspirasyonla senkronize şekilde harekete geçtiğinden emin olunmalıdır. İnhalasyon sırasında hasta tercihen oturmalı veya ayakta durmalıdır. İnhaler dik bir pozisyonda kullanım için tasarlanmıştır.

Astım kontrolünde ani olarak meydana gelen ve ilerleyen kötüleşmeler potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve böyle bir durumda kortikosteroid dozunun artırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Risk altında olduğu düşünülen hastaların günlük doruk akım ("peak flow")

değeri izlenebilir.

FLIXOTIDE akut astım atakları için değil, rutin uzun süreli tedavide kullanılmak içindir. Akut astım belirtilerini gidermek için hastaların hızlı ve kısa etkili inhale bronkodilatöre ihtiyaçları olacaktır. Hastalara bu kurtarma ilaçlarını bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Şiddetli astım, akciğer fonksiyonu 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 kurtarıcı bronkodilatör tedavisinin etkisinin azaldığını hissettiklerinde veya normalden daha fazla inhalasyona ihtiyaç duyduklarında, doktorlarına danışmaları gerektiği belirtilmelidir. Bu gibi durumlarda hastalar yeniden değerlendirilmeli ve anti-inflamatuar 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. FLIXOTIDE 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 supresyon, 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 supresyon ve akut adrenal krize yol açabilir. Onaylı dozdan yüksek doz flutikazon propiyonat kullanan (tipik olarak ≥ 1000 mikrogram/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 pediatrik solunum hastalıkları uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

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

Günlük 1000 mikrogramın üzerinde yüksek dozlarda uygulanırken ağız ve boğazda oluşabilecek yan etkilerin azaltılması için ara parça cihazıyla birlikte kullanılması önerilir. Ancak, sistemik absorpsiyonun büyük bir bölümü akciğerlerden olduğundan, ölçülü doz inhalerin ara parça cihazıyla kullanımı akciğerlere ulaşan ilaç miktarını artırabilir. Bu durumun sistemik istenmeyen etkileri artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Daha düşük bir doz kullanımı gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

İnhale FLIXOTIDE tedavisinin faydası oral steroid ihtiyacını en aza indirmektir. Bununla birlikte bazı hastalarda oral steroidlerle aralıklı ve önceden yapılmış tedaviler sonucu advers etkilerin oluşma olasılığı bir süre için devam edebilir. Adrenal bozukluğun boyutu, elektif prosedürlerden önce uzman tavsiyesi gerektirebilir. Adrenal yanıt bozukluğu ihtimali stres yaratma ihtimali olan ameliyat dahil acil durumlarda daima akılda tutulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Yanıt eksikliği veya şiddetli astım alevlenmeleri inhale FLIXOTIDE dozu artırılarak ve gerekli olduğunda sistemik steroid ve/veya enfeksiyon varsa antibiyotik kullanılarak tedavi edilmelidir.

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

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

FLIXOTIDE ile tedavi aniden kesilmemelidir.

Oral kortikosteroid ile tedavi edilen hastanın FLIXOTIDE tedavisine geçirilmesi:

Oral kortikosteroidle bağımlı hastalarda FLIXOTIDE 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 FLIXOTIDE 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.

FLIXOTIDE Inhaler, bazı sporcular tarafından suistimal edilen ve tablet veya enjeksiyon yoluyla alınan anabolik steroidler gibi diğer 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.

Ritonavir, plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu önemli miktarda artırabilir. Bu nedenle, hastaya olan olası yararı sistemik kortikosteroidlere bağı 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).

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 propiyonatın, plazma konsantrasyonları inhale dozu takiben düşük olur. Bu nedenle flutikazon propiyonatın aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Sağılıklı gönüllülerle yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında 100 mg b.i.d. ritonavirin (yüksek derecede güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörü) intranazal uygulanan flutikazon propiyonatın 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 supresyon 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.

Sağılıklı gönüllülerle yapılan küçük bir çalışmada, hafifçe daha az potent bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazol, tek inhalasyonun ardından flutikazon propiyonatın 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.

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

Diğer CYP3A4 inhibitörleri, serum kortizol konsantrasyonlarında dikkate değer bir azalma olmadan sistemik flutikazon propiyonat maruziyetinde önemsiz (eritromisin) ve minör (ketokonazol) artışlara neden olur. Tedaviden beklenen fayda, sistemik kortikosteroid yan etki riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır; birlikte kullanım durumunda hasta sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Flutikazon propiyonatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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.

FLIXOTIDE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, önerilen inhale terapötik dozda görülenlerden daha fazla sistemik maruziyetlerde sadece glukokortikosteroidlerin karakteristik etkilerini göstermiştir.

Gebe hayvanlara kortikosteroid uygulanması yarık 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, FLIXOTIDE aracılığıyla direkt olarak akciğerlere iletiğinden, kortikosteroidlerin sistemik yollardan verildiği durumlarda oluşan yüksek seviyedeki maruziyet gerçekleşmemektedir.

Flutikazon propiyonatın kullanımı yalnızca anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Flutikazon propiyonatın 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 propiyonatın erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLIXOTIDE'in böyle bir etki oluşturmaması olası değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler sistemik organ sistemi sınıfı ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık

sınıflandırması, çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1000$) ve izole raporlar dahil çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Ağızda ve boğazda kandidiyazis.

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

Yaygın: Pnömoni (KOAHLI hastalarda)

Seyrek: Özefajiyal kandidiyazis

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal supresyon, 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 iritabilite dahil davranış değişiklikleri (genelde çocuklarda)

Bilinmiyor: Depresyon, agresyon (çoğunlukla çocuklarda)

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Ses kısıklığı

Çok seyrek: Paradoksal bronkospazm

Bilinmiyor: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispepsi

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyon

Kas iskelet sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Artralji

Bazı hastalarda ses kısıklığı, ağız ve boğazda kandidiyaz (pamukçuk) görülür. Bu tür hastalar, inhaleri kullandıktan sonra ağızlarını suyla çalkalamayı faydalı bulabilir. Semptomatik kandidiyaz, FLIXOTIDE Inhaler ile devam ederken topikal anti-fungal tedavi ile tedavi edilebilir.

Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal supresyon, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom bulunur (bkz. 4.4. 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. FLIXOTIDE Inhaler'in kullanımı hemen kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

FLIXOTIDE 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. FLIXOTIDE 50 mcg Inhaler 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 (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

FLIXOTIDE'in 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.

Uzun süreli olarak önerilenden daha yüksek dozlarda kullanılırsa, ciddi adrenokortikal supresyon olabilir. Uzun süreli olarak (birkaç ay ile yıl) önerilenden daha yüksek dozlara (genellikle günde 1000 mikrogram veya daha fazla) maruz kalan çocuklarda çok seyrek olarak akut adrenal kriz rapor edilmiştir; hipoglisemi ve sekel bırakan azalmış bilinç ve/veya konvülsiyon görülmüştür. Akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlara travma, cerrahi girişim, enfeksiyon veya dozda herhangi bir hızlı azalma dahildir.

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. FLIXOTIDE 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 grubu: kortikosteroidler

ATC Kodu: R03BA05

Etki mekanizması:

FLIXOTIDE inhalasyon yoluyla tavsiye edilen dozlarda verildiğinde akciğerlerde güçlü bir glukokortikoid antiinflamatuvar etki göstererek astım belirtilerini ve alevlenmelerini azaltır.

Yaşa, cinsiyete, başlangıç akciğer fonksiyonlarına, sigara içme veya alerji durumuna bağlı olmaksızın akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Bu durum yaşam kalitesinde belirgin bir artışa yol açar.

Klinik Çalışmalar

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 Veri Bankası'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 veya 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 akciğerlerden 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 yüksektir (% 91).

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonatin dispozisyonu yüksek plazma klerensi (1150 ml/dak) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatin 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 propiyonat *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 yarı damak ve embriyonik fetal büyüme geriliğini 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 yarı damak, 4 mcg/kg'lık maternal olarak toksik subkutan 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 subkutan 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) fertilitte çalışmalarında doğurganlığın bozulduğuna dair hiçbir kanıt görülmemiştir.

CFC içermeyen itici bir gaz olan HFA 134a'nın iki yıl boyunca her gün maruz kalan çok çeşitli hayvan türlerinde, hastaların deneyimleyebileceğinden çok yüksek buhar konsantrasyonlarında hiçbir toksik etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.

İtici bir gaz olarak HFA 134a'nın kullanılması geleneksel CFC itici kullananlara kıyasla flutikazon propiyonatın toksisite profilini değiştirmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA 134a (Kloroflorokarbon (CFC) içermeyen itici bir gaz).

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Donmaktan ve direkt güneş ışığından korunmalıdır.

Basıncılı aerosol tüp içinde bulunan inhale ürünlerin çoğunda olduğu gibi, bu ilacın terapötik etkisi aerosol tüp soğuk olduğunda azalabilir.

Basıncılı tüp. 50°C'den yüksek sıcaklıklara maruz bırakmayınız. Aerosol tüp, boş olsa bile delinmemeli, kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FLIXOTIDE 50 mcg Inhaler, her seferinde 50 mikrogram püskürtmeyi sağlayan özel parçasıyla ölçülü dozlu bir inhalerdir. Her inhalasyon tüpü 60 veya 120 inhalasyon sağlar. FLIXOTIDE Inhaler, kloroflorokarbon (CFC) içermeyen bir itici gaz olan HFA 134A içerir. Ozona zarar vermez.

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

FLIXOTIDE Inhaler'in kullanım talimatları:

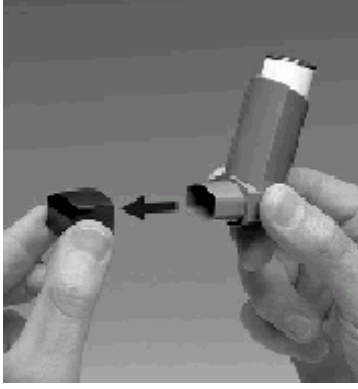
İnhalerin test edilmesi:

İnhalerinizi ilk kez kullanıyorsanız veya 1 hafta ya da daha uzun bir süredir kullanmıyorsanız ağızlığın kapağını iki yanından sıkıştırarak çıkarınız, inhaleri iyice çalkalayınız ve çalıştığından emin olmak için iki kez havaya püskürtünüz.

İnhalerin kullanımı:

1. Ağızlığın kapağını hafifçe yanlarından sıkıştırarak çıkarınız.

2. Ağızlık dahil inhalerin iç ve dış kısmını inceleyerek yabancı bir cisim olup olmadığına bakınız.



3. Yabancı cisimleri uzaklaştırmak ve inhaler içeriğinin iyice karışmasını sağlamak için inhaleri iyice çalkalayınız.



4. İnhaleleri baş ve diğere parmaklarınızla, başparmağınız ağızlığın tabanından tutacak şekilde dik pozisyonda tutunuz.



5. Nefesinizi rahatça yapabildiğiniz kadar dışarı veriniz, ağızlığı ağızınıza dişlerinizin arasına yerleştiriniz. Ve dudaklarınızı etrafında kapatınız fakat ağızlığı ısırmayınız.



6. Ağzınızdan nefes almaya başlar başlamaz inhalelerin tepesini aşağı bastırarak düzenli ve derin nefes alırken FLIXOTIDE'ı püskürtünüz.



7. Nefesinizi tutarken inhaleleri ağzınızdan çıkarınız, parmağınızı inhaleler tüpünün tepesinden çekiniz. Nefesinizi rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz.



8. Eğer daha fazla doz alacaksanız inhaleleri dik tutmaya devam ediniz ve 3'ten 7'ye kadar olan basamakları tekrarlamadan önce yarım dakika kadar bekleyiniz.

9. Ardından, ağzınızı su ile çalkalayıp tükürünüz.

10. Ağızlığın kapağını sıkıca itip yerine oturttürarak kapatınız.

ÖNEMLİ:

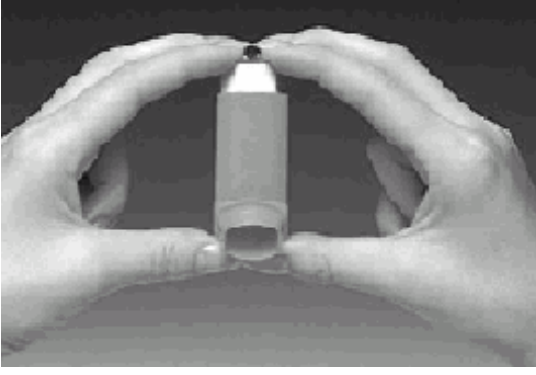
5, 6 ve 7. aşamalarda acele etmeyiniz. İnhalerinizi kullanmadan önce mümkün olduğu kadar yavaş nefes almaya başlamanız önemlidir. İlk kullanmaya başladığınız zamanlarda birkaç kez ayna önünde pratik yapınız. İnhalerin tepesinden veya ağzınızın kenarından sis çıktığını görürseniz 2. basamaktan itibaren işlemleri tekrarlayınız.

Eğer doktorunuz inhalelerinizi farklı şekilde kullanmanızı tavsiye ettiyse dikkatle bu talimatlara uyunuz. Bir sorunuz varsa doktorunuza danışınız.

Çocuklar:

Küçük çocukların yardıma ihtiyacı olabilir ve yetişkinlerin inhaleleri kullanmalarına yardım etmesi gerekebilir. Çocukları nefesini dışarı vermeye ve nefes alırken inhaleleri püskürtmeye teşvik ediniz. Tekniği beraberce deneyiniz. Daha büyük çocuklar veya elleri kuvvetli olmayan kişiler

inhaleleri iki elleri ile tutabilirler. İki işaret parmağınızı inhalelerin tepesine iki başparmağınızı ağızlığın altına koyunuz.



Bazı küçük çocuklarda ara parça cihazı kullanmaya ihtiyaç duyulabilir. Doktorunuz veya hemşireniz bu konuda yardımcı olacaktır.



İnhalelerinizi ara parça cihazının inhaleler yerine yerleştiriniz.



Maske ara parça cihazının ağız kısmına takılır.



Ara parça cihazının maskeli kısmı çocuğun ağız ve burnunu iyice içine alacak şekilde yerleştirilir.

İlaç ara parça cihazının içine püskürtülür ve çocuk ağızdan derin derin nefes alıp verir.

Temizleme:

İnhalerinizin haftada en az bir kez temizlenmesi gereklidir.

1. Ağızlığın kapağını çıkarınız.
2. Aerosol tüpü plastik kısımdan çıkarmayınız.
3. Kuru bir bez veya mendil ile ağızlığın içini ve dışını siliniz.
4. Ağızlık kapağını yerleştiriniz.

METAL AEROSOL TÜPÜ SUYA BIRAKMAYINIZ.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No.173 1. Levent Plaza B Blok

34394 1. Levent/İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI
97/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.04.1995
Ruhsat yenileme tarihi: 19.04.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ