KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
XENCORT 125 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Flutikazon propiyonat 125 mcg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol
Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.
Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
Astımın tüm basamaklarında antienflamatuar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır. KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Hastalar inhale XENCORT tedavisinin profilaktik özelliğinden haberdar olmalı ve belirtileri olmadığında dahi düzenli kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. XENCORT sadece oral yolla inhalasyon içindir.
Reçete edilen her dozun minimum 2 inhalasyonla verilmesi planlanmıştır.

- Astım:

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 XENCORT 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

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.

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH):

Günde 2 kez 500 mikrogram
KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

Hastalar, optimum fayda için XENCORT inhalasyon için ölçülü dozlu aerosolü her gün kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Fayda genellikle 3-6 ay içinde görülür. Ancak, 3-6 ay sonra herhangi iyileşme görülmezse hasta doktora başvurmalıdır.

Uygulama şekli:
XENCORT, sadece oral inhalasyon yolu ile uygulanır.
Basınçlı, ölçülü dozlu inhaler kullanımının zor olduğunu düşünen hastalarda XENCORT inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol ile birlikte ara parça (volumatic spacer) kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

- Astım

4 yaş ve üzerindeki çocuklar:
Günde 2 kez 50-200 mikrogram

Birçok çocukta astım günde iki 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 XENCORT başlangıç dozu verilmelidir.

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

4 yaş ve üzeri çocuklarda XENCORT 50 mcg ölçülü dozlu aerosol kullanılır.

1-4 yaş arası çocuklar:
Flutikazon propiyonat inhalasyonu, 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 spacer yolu ile uygulanmasının astım belirtilerinin kontrol altına alınmasında en uygun yol olduğunu göstermiştir.
Astım teşhisi ve tedavisi düzenli kontrol altında tutulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar
İlacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. Farmasötik Özellikleri - Yardımcı Maddelerin Listesi).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Astım tedavisinde kademeli bir program uygulanmalı ve hastanın yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.

Astım belirtilerini kontrol etmek için kısa etkili inhale beta$_2$-agonistlerin kullanımının artması, astım kontrolünün bozulduğunu gösterir. Böyle bir durumda hastanın tedavi planı yeniden gözden geçirilmelidir.

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.

XENCORT 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.

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. XENCORT kullanımı hemen kesilmeli hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Yanıt eksikliği veya şiddetli astım alevlenmeleri inhale XENCORT dozu artırılarak ve gerekli olduğunda sistemik steroid ve/veya enfeksiyon varsa antibiyotik kullanılarak tedavi edilmelidir.
Herhangi bir inhale kortikosteroid ile, özellikle uzun süre yüksek dozda uygulandığında, sistemik etkiler oluşabilir; bu etkilerin oluşma olasılığı oral kortikosteroidlere göre daha azdır (bkz. Doz

Aşımı). Olası sistemik etkilere Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal süpresyon, çocuklarda ve adolesanlarda büyümede gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt, glokom ve 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. İstenmeyen Etkiler).

Uzun süreli ve yüksek doz inhale kortikosteroid uygulaması adrenal süpresyon ve akut adrenal krize yol açabilir. Onaylı dozdan yüksek doz flutikazon propiyonat kullanan (tipik olarak ≥1000 mikrogram/gün) 16 yaşın altındaki çocuklar özellikle risk altındadır. Akut adrenal krizi tetikleme potansiyeli olan durumlar travma, cerrahi, infeksiyon 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 düşülmelidir.

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

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

XENCORT ile tedavi aniden kesilmemelidir.

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

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

Pazarlama sonrası kullanım sırasında flutikazon propiyonat ve ritonavir alan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkilere neden olan klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle hastaya sağlayacağı potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla değilse flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca flutikazon propiyonat diğer potent CYP3A inhibitörleri ile birleştirildiğinde sistemik yan etki riski artmaktadır (bkz. Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri).

Adrenal yanıt bozukluğu ihtimali ameliyat dahil acil durumlarda ve stres yaratabilecek elektif durumlarda daima akılda tutulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (bkz. Doz Aşımı).

XENCORT tedavisinin önerilen dozlarında adrenal fonksiyon ve adrenal rezerv genellikle normal sınırlarda kalır. İnhale XENCORT 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.

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.

Oral kortikosteroid ile tedavi edilen hastanın XENCORT tedavisine geçirilmesi:
Oral kortikosteroide bağımlı hastalarda XENCORT 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 süpresyon 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.

Adrenal yanıt bozukluğu olasılığından dolayı oral steroid tedavisinden inhale XENCORT tedavisine geçen hastalar özel dikkat gösterilerek tedavi edilmeli ve adrenokortikal fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

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 XENCORT 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.

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.

Hastanın inhaleri kullanma tekniği kontrol edilmelidir, çünkü optimum düzeyde ilacın akciğerlere ulaşması için inhalerin inspirasyonla senkronize şekilde harekete geçtiğinden emin olunmalıdır.

Görme bozukluğu
Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozukluğu bildirilebilir. Bir hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlarla başvurursa, hastanın katarakt, glokom veya sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen merkezi seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir görülen hastalıkların dahil olabileceği olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna sevk edilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Karaciğer ve bağırsakta gerçekleşen sitokrom P450 3A4 aracılı geniş ölçüdeki ilk geçiş metabolizması ve yüksek sistemik klerensi nedeniyle normal şartlarda flutikazon propiyonatın, plazma konsantrasyonları inhale dozu takiben düşük olur. Bu nedenle flutikazon propiyonatın aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında 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 olan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkilere yol açan klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaya sağlayacağı potansiyel fayda sistemik

kortikosteroid yan etki riskinden fazla olmadıkça flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde 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 potent CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir.

Diğer CYP3A4 inhibitörleri, serum kortizol konsantrasyonlarında kayda değer bir azalma olmaksızın, flutikazon propiyonata sistemik maruziyette ihmal edilebilir (eritromisin) ve minör (ketokonazol) artışlara sebep olur. Yarar, sistemik kortikosteroid yan etkilerinin potansiyel artmış riskinden daha ağır basmadıkça kombinasyonlardan kaçınılmalıdır; bu durumda hastalar, sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Bilinen bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Bilinen bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
XENCORT'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara herhangi bir etkisi veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) için kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşimi bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi
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.

Flutikazon propiyonatın insanda gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Retrospektif bir epidemiyolojik çalışmanın sonuçları, gebeliğin ilk üç aylık döneminde, diğer

inhale kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında flutikazon propiyonata maruz kalmanın ardından majör konjenital malformasyon riskinde bir artış bulmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, önerilen inhale terapötik dozda görülenden daha fazla sistemik maruziyetlerde glukokortikosteroidlerin karakteristik etkilerini göstermiştir. İnsan gebeliklerinde flutikazon propiyonatın güvenliğine dair yetersiz kanıt vardır. Sınırlı sayıda (200) gebelikte maruz kalma ile ilgili veriler, flutikazon propiyonatın hamilelik veya fetüs / yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığını göstermektedir. Bugüne kadar başka hiçbir ilgili epidemolojik veri mevcut değildir. Kortikosteroidlerin hamile hayvanlara uygulanması, yarık damak ve rahim içi büyüme geriliği dahil olmak üzere fetal gelişim anormalliklerine neden olabilir. Bu nedenle, insan fetüsünde bu tür etkilerin çok küçük bir riski olabilir. Bununla birlikte, hayvanlarda fetal değişikliklerin nispeten yüksek sistemik maruziyetten sonra meydana geldiğine dikkat edilmelidir. Flutikazon propiyonat inhalasyon yoluyla doğrudan akciğerlere iletildiği için, kortikosteroidler sistemik yollarla verildiğinde ortaya çıkan yüksek düzeyde maruziyet söz konusu değildir (bkz. Bölüm 5.3).

İlaç kullanımı ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir. İnhale kortikosteroid dozunun, etkili kontrolün sürdürüldüğü en düşük doza titre edilmesi önemlidir. Flutikazon propiyonat ile tedavi aniden kesilmemelidir.

XENCORT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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 uygulanmasını takiben plazma seviyeleri düşüktür. Flutikazon propiyonatın emziren annelerde kullanılması için terapötik yarar ile anne ve bebeğin maruz kalacağı potansiyel zarar değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
XENCORT'un böyle bir etki oluşturması olası değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Aşağıdaki advers etkiler organ sistemi sınıflandırması ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık sınıflandırması, çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ve <1/100); seyrek (≥1/10.000 ve <1/1.000) ve izole raporlar dahil çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Çok sık ve sık 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, XENCORT kullanımına devam edilirken topikal antifungal ajanlarla tedavi edilebilir.
Yaygın:	Pnömoni (KOAH'lı hastalarda)
Seyrek:	Özofageal 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

Göz Hastalıkları

Bilinmiyor:	Bulanık görme

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek:	Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal süpresyon, çocuk ve ergenlerde büyümede gecikme, 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)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:	Ses kısıklığı/disfoni (Bazı hastalarda inhale XENCORT ses kısıklığına neden olabilir. İnhalasyondan hemen sonra ağzın suyla çalkalanması yararlı olabilir)
Çok seyrek:	Paradoksal bronkospazm (Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi uygulamadan sonra ani ortaya çıkan hışıltılı solunumla birlikte paradoksal bronkospazm oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu durum hızlı etkili inhale bronkodilatörlerle hemen tedavi edilmelidir. XENCORT inhalasyon için

ölçülü dozlu aerosolün kullanımı hemen kesilmeli hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Bilinmiyor: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispepsi

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kontüzyon

Kas iskelet sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Artralji

Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal supresyon, büyüme geriliği, azalmış kemik mineral yoğunluğu, katarakt, glokom bulunur (bkz. Bölüm 4.4 Özel Uyarı ve Özel Kullanım Önlemleri).

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: XENCORT'un tavsiye edilen dozlarının üzerindeki dozlarda akut inhalasyonu adrenal fonksiyonların geçici süpresyonuna 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.

Onaylanandan daha yüksek dozlara uzun süreler boyunca devam edilirse, önemli adrenokortikal baskılama mümkündür. Uzun süreler boyunca (birkaç ay veya yıl), onaylanandan daha yüksek dozlara (genellikle günlük 1000 mikrogram ve üzeri) maruz kalan çocuklarda meydana gelen çok nadir akut adrenal kriz raporları vardır; gözlenen özellikler arasında hipoglisemi ve azalmış bilinç ve / veya konvülsiyon sekelleri bulunmaktadır. Potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlar arasında travmaya maruz kalma, ameliyat, enfeksiyon veya dozda herhangi bir hızlı azalma yer alır.

Kronik: Önerilenin üzerindeki dozların alınmasına uzun süre devam edilirse bir miktar adrenal süpresyon oluşabilir. Adrenal rezervin izlenmesi gerekebilir. XENCORT 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

XENCORT inhalasyon yoluyla tavsiye edilen dozlarda verildiğinde akciğerlerde güçlü bir glukokortikoid antienflamatuvar etki göstererek astım belirtilerini ve alevlenmelerini azaltır. Klinik çalışmalara göre hastanın KOAH belirtilerinde anlamlı azalma vardır, ayrıca yaşa, cinsiyete, başlangıç akciğer fonksiyonlarına, sigara içme veya alerji durumuna bağlı olmaksızın akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Bu durum yaşam kalitesinde belirgin bir artışa yola açar.

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 iki farklı kuru toz inhaleri (%7.8), flutikazon propiyonat kuru toz inhaleri (%9.0), flutikazon propiyonat ölçülü basınçlı doz inhaleri (%10.9), salmeterol-flutikazon propiyonat ölçülü basınçlı doz inhaleri (%5.3) ve salmeterol-flutikazon propiyonat iki farklı kuru toz inhaleri (%5.5) 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. İnhale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonat başlıca sitokrom P450 enzimi olan CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asit metabolitine metabolize olarak sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Flutikazon

propiyonatın sistemik maruziyetinde artış potansiyeli olduğundan bilinen CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.

Eliminasyon:
Flutikazon propiyonatın dispozisyonu yüksek plazma klerensi (1150 ml/dak) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatın renal klerensi ihmal edilebilir düzeydedir (% 0.2'den az) ve metabolit olarak %5'ten azdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

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

Flutikazon 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 seviyelerine göre yetişkinlerde günde iki kez 500 mcg'lik önerilen maksimum günlük inhale dozun sırasıyla yaklaşık 4 ve 6 katına eşdeğer) maternal toksisiteye neden olan dozlarda yarık damak ve embriyonik fetal büyüme geriliği dahil olmak üzere 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, 4 mcg/kg'lık maternal olarak toksik subkutan dozda fetal ağırlık azalması ve yarık damak meydana gelmiştir (149 pg/mL'lik tavşan plazma seviyesine göre günde iki kez 500 mcg'lik önerilen maksimum inhale dozun 1.4 katından az). Bununla birlikte, sıçanlara inhalasyon yoluyla uygulanan flutikazon propiyonat, 1430 pg/mL'lik sıçan plazma seviyesine göre önerilen maksimum günlük inhale doz ile ulaşılan insan maruziyetinin 13 katı maruziyetle ilişkili maternal toksik dozlarda teratojeniteye neden olmamıştır.

CFC olmayan itici gaz olan HFA 134a'nın, iki yıllık dönemler boyunca her gün maruz kalan çok çeşitli hayvan türlerinde, hastaların deneyimleyebileceklerinden çok daha fazla, çok yüksek buhar konsantrasyonlarında toksik etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.

HFA 134a'nın bir itici gaz olarak kullanılması, geleneksel CFC itici gaz ile karşılaştırıldığında flutikazon propiyonatın toksisite profilini değiştirmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dehidrat Alkol
Oleik Asit
HFA 134a (Kloroflorokarbon (CFC) içermeyen itici bir gaz)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün ışığından ve donmaktan koruyunuz. Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

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

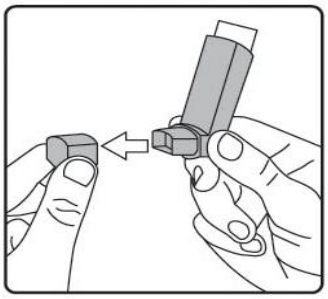
6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

XENCORT 125 mcg İnhalasyon için ölçülü aerosol, 120 dozluk aerosol tüplerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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

İnhalasyon spreyinin kullanım talimatı

İnhalasyon spreyinin test edilmesi:

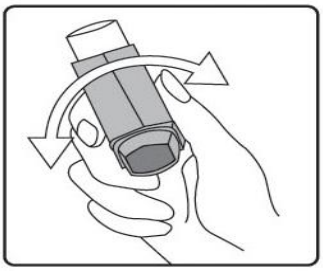


İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon spreyini iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon spreyinin tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. İnhalasyon spreyi her sıkımdan önce sallanmalıdır.

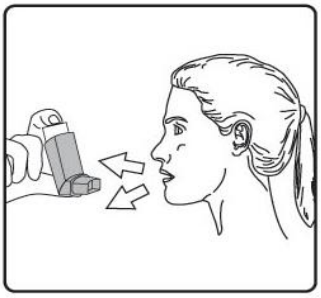
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreyinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

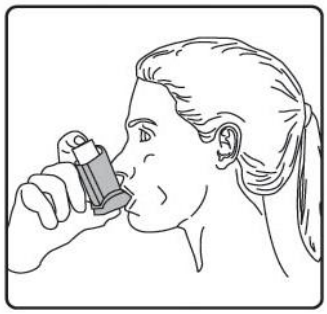
1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız.
2. Ağızlık dahil inhalerin iç ve dış kısmını inceleyerek yabancı bir cisim olup olmadığına bakınız.
3. Yabancı cisimleri uzaklaştırmak ve inhaler içeriğinin iyice karışmasını sağlamak için inhalasyon spreyinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



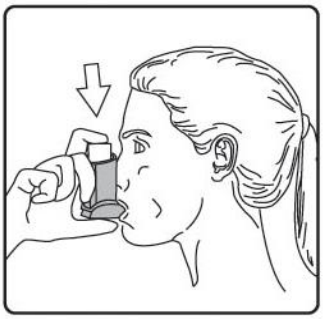
4. İnhalasyon spreyinizi baş ve diğer parmaklarınızla baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



5. Nefesinizi rahatça yapabildiğiniz kadar dışarı veriniz. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız. Fakat ağızlığı ısırmayınız.



6. Ağzınızdan nefes almaya başlar başlamaz inhalerin tepesini aşağı bastırarak düzenli ve derin nefes alırken XENCORT'u püskürtünüz.



7. Nefesinizi birkaç saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve nefesinizi tutarken ağızlığı ağzınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreyinizin üst kısmından çekiniz.

8. Eğer daha fazla doz alacaksanız inhaleri dik tutmaya devam ediniz ve 3'ten 7'ye kadar olan basamakları tekrarlamadan önce yarım dakika kadar bekleyiniz.
9. Daha sonra, ağzınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağzınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.
10. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

ÖNEMLİ:
Hastalar 5, 6 ve 7. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon spreyini etkin hale getirmeden hemen önce mümkün olduğunca yavaş bir şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hastalar aynanın önünde ilk birkaç uygulama için pratik yapmalıdırlar. Eğer hastalar inhalasyon spreyinin üstünden veya ağızlarının yanından buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

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

Çocuklar:
Küçük çocukların yardıma ihtiyacı olabilir ve yetişkinlerin spreyi kullanmalarına yardım etmesi gerekebilir. Çocukları nefesini dışarı vermeye ve nefes alırken spreyi püskürtmeye teşvik ediniz. Tekniği beraberce deneyiniz. Daha büyük çocuklar veya elleri kuvvetli olmayan kişiler spreyi iki elleri ile tutabilirler. İki işaret parmağınızı spreyin tepesine iki başparmağınızı ağızlığın altına koyunuz.

İnhalasyon spreyinin temizlenmesi
İnhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağını çıkarınız.
2. Tüpü plastik gövdeden çıkarmayınız.
3. Kuru bir bez veya kumaş ile ağızlığın içini ve dışını ve plastik gövdeyi siliniz.
4. Ağızlık kapağını doğru bir şekilde yerleştiriniz. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulamayınız.

METAL AEROSOL TÜPÜ SUYA BIRAKMAYINIZ.

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

7. RUHSAT SAHİBİ
Neutec İnhaler İlaç San. Ve Tic. A.Ş.
Arifiye / Sakarya
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)
252/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 06.08.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ