

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESPIRO-D 50 mcg/250 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 50 mcg salmeterole eşdeğer 72,6 mcg salmeterol ksinafoat ve 250 mcg flutikazon propiyonat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren kapsül.

Beyaz veya beyazımsı toz içeren şeffaf gövdeli kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir. Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RESPIRO-D sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

Hastalar, belirtileri olmasa dahi optimum fayda için RESPIRO-D'yi düzenli olarak kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Hastaların düzenli olarak doktor kontrolünde bulundurularak aldıkları RESPIRO-D dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı ve sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir.

Astım

Doz, belirtileri etkili olarak kontrol eden en düşük doza ayarlanmalıdır. Günde 2 kez uygulanan RESPIRO-D ile belirtilerin kontrolü sağlandığında, etkili en düşük doz açısından, günde 1 kez uygulanan RESPIRO-D da değerlendirmeye dahil edilebilir.

Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon propiyonat dozu içeren RESPIRO-D verilmelidir.

Eğer hasta yalnız inhale kortikosteroid tedavisi ile yeterli derecede kontrol edilemiyorsa tedavinin terapötik olarak eşdeğer kortikosteroid dozunda RESPIRO-D ile değiştirilmesi astım kontrolünde düzelme sağlayabilir. Astımı yalnız inhale kortikosteroid tedavisi ile yeterli

derecede kontrol edilebilen hastalarda tedavinin RESPIRO-D ile değiştirilmesi astım kontrolünü sürdürürken kortikosteroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir. Dozun günde bir kez verilmesi durumunda, eğer hastanın gece semptomları hikayesi varsa, doz gece verilmeli ve gündüz semptomları varsa doz gündüz verilmelidir. Daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 5.1-Farmakodinamik özellikler bölümüne bakınız.

Tavsiye Edilen Dozlar:

12 yaş ve üzeri ergenler:

Günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 100 mikrogram flutikazon propiyonat).

veya

Günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 250 mikrogram flutikazon propiyonat).

veya

Günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 500 mikrogram flutikazon propiyonat).

18 yaş ve üzeri yetişkinler:

Yetişkinlerde 14 güne kadar tüm RESPIRO-D dozlarının iki katına çıkarılması ile düzenli olarak günde iki kez alınan doz karşılaştırılabilir güvenlik ve tolerabilitededir ve bu durum astım tedavi rehberlerinde gösterildiği gibi hastalar ilave kısa süreli inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyduklarında (14 güne kadar) göz önünde bulundurulabilir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Yetişkin hastalar için tavsiye edilen doz günde 2 kez 1 inhalasyon 50/250 mikrogram - 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonattır. Günde iki kez alınan 50/500 mikrogramlık maksimum salmeterol/flutikazon propiyonatdozunun tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir.

Uygulama şekli:

RESPIRO-D sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

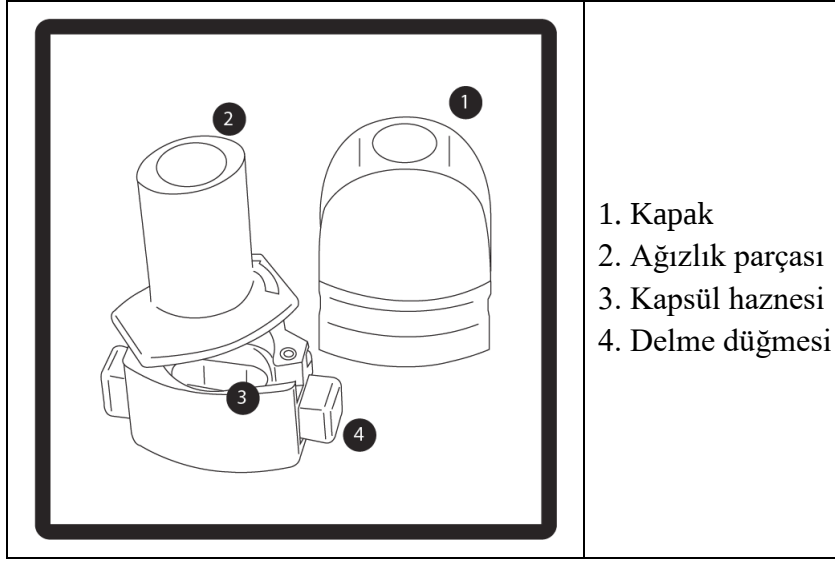
İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, inhalasyon cihazı kullanılarak yapılmalıdır.

Kapsüller ağızdan alınmaz.

RESPIRO-D kapsül yutulmamalıdır.

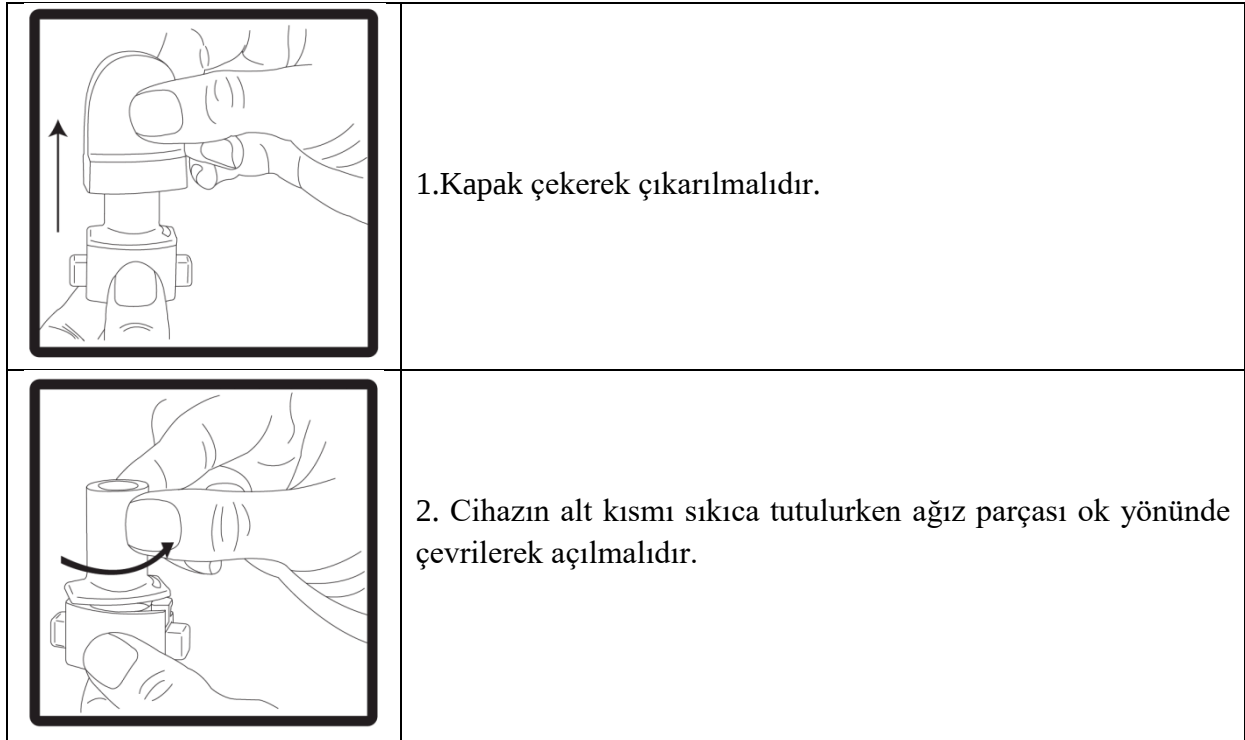
Bu ilacın doğru şekilde kullanımı sağlamak için hasta, doktor veya diğer sağlık çalışanlarınca, bu inhaleri nasıl kullanması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

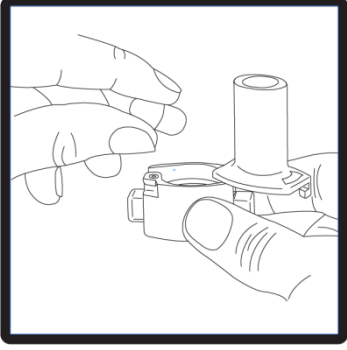
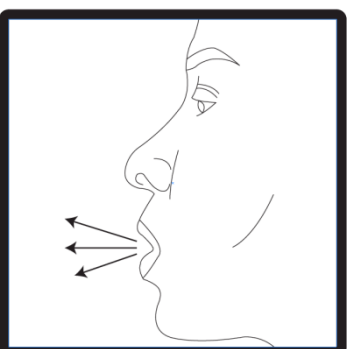
İnhalerin Kısımları



İnhaler Kullanım Talimatları:

İnhaler cihazı, RESPIRO-D kapsüllerinin inhalasyonu için özel olarak tasarlanmış bir inhalasyon cihazıdır. Başka hiçbir ilacı almak için kullanılmamalıdır.



	3. Kapsül, ambalajından kullanılmadan hemen önce çıkarılmalıdır. Cihazın tabanındaki kapsül şeklindeki hazneye bir kapsül yerleştirilmelidir.
	4. Ağız parçası kapalı konuma getirmek için çevrilmelidir.
	5. Cihaz dik tutulmalı (ağız parçası yukarıda olacak şekilde) ve kenardaki çıkıntılara eş zamanlı olarak SADECE BİR KEZ basılmalıdır. Bu şekilde kapsül delindikten sonra kenar çıkıntıları bırakılmalıdır. Lütfen dikkat: Bu işlemi yaparken jelatin kapsül parçalanabilir ve soluma sırasında küçük jelatin parçalarının ağız ve boğaza kaçma olasılığı vardır. Jelatin parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra hazmedilir. Kapsülün kullanımdan hemen önce ambalajından çıkarılması ve kapsülü patlatmak için kenar çıkıntılarına sadece bir kez basılması jelatin kapsülün parçalanma riskini en aza indirir (bkz. 3. basamak).
	6. Nefes kuvvetlice dışarı verilmelidir.

	7. Ağız parçası ağıza yerleştirilmeli ve baş hafifçe geriye doğru eğilmelidir. Ağız parçası etrafında dudaklar sıkıca kapatılmalı ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alınmalıdır. Toz dağılırken kapsülün bölmesinde dönmesinden kaynaklanan bir “vızıltı” sesi duyulur. Bu ses duyulmadıysa kapsül bölmesinde sıkışmış olabilir. Bu durumda cihaz açılmalı ve kapsül bölmesinde oynatarak gevşetilmelidir. Kapsülü gevşetmek için düğmelere birden fazla BASILMAMALIDIR.
8. Vızıltı sesi duyulduktan sonra hasta cihazı ağzından çıkarırken nefesini rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre içinde tutmalıdır. Daha sonra hasta normal şekilde nefes almaya devam etmelidir. Cihaz açılarak kapsülün içinde toz kalıp kalmadığını kontrol edilmelidir. Kapsülün içinde toz kalmışsa, 6, 7 ve 8. basamaklar tekrarlanmalıdır.	
9. Kullandıktan sonra boş kapsül atılmalı ve ağız parçası kapatılmalıdır.	

Cihazın Temizlenmesi

Toz kalıntılarını temizlemek için ağız parçası ve kapsül haznesi KURU ve temiz bir bezle silinmelidir. Temiz yumuşak bir fırça da bu amaçla kullanılabilir.

Kapsüller aşırı sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır.

RESPIRO-D kapsülleri az miktarda toz içermektedir, bu nedenle kapsüller yalnızca kısmen doludur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

4 - 12 yaş arası çocuklarda salmeterol/flutikazon 50/100 mikrogram kullanılır. 4 yaşından küçük çocuklarda RESPIRO-D kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

RESPIRO-D, bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

RESPIRO-D astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Salmeterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

RESPIRO-D hızlı ve kısa etkili bir bronkodilatörün (örneğin salbutamol) kullanımını gerektiren akut belirtileri rahatlatmak için değildir. Hastalara rahatlamak için kullanmaları gereken ilaçları her zaman yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Hastalarda bir alevlenme sırasında veya anlamlı şekilde kötüleşen veya akut şekilde şiddetlenen astım hastalıkları varsa RESPIRO-D tedavisi başlatılmamalıdır.

RESPIRO-D ile tedavi sırasında astımla ilişkili ciddi advers olaylar ve alevlenmeler görülebilir. Bu gibi durumlarda hastaya tedaviye devam etmeleri, ancak RESPIRO-D ile tedaviye başladıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamadığında ya da kötüleştiğinde tıbbi destek almaları gerektiği öğütlenmelidir.

Belirtileri gidermek için kısa etkili bronkodilatör kullanımının artması veya bu ilaçlara verilen cevabın azalması astım kontrolünün kötüleştiğini gösterir ve bu durumda olan hastalar bir hekim tarafından tekrar muayene edilmelidir.

Astım kontrolünün ani ve ilerleyen şekilde kötüleşmesi hayatı tehdit eden bir durumdur ve hastanın bir hekim tarafından tekrar muayene edilmesi gereklidir. Kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir.

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra RESPIRO-D dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülebilir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve RESPIRO-D etkili en düşük dozda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Alevlenme yaşayan KOAH hastalarında genellikle sistemik kortikosteroid tedavisi endikedir. Bu nedenle hastaya, RESPIRO-D ile tedavi sırasında semptomları kötüleşirse tıbbi destek alması önerilmelidir.

Astımlı hastalarda alevlenme riski nedeniyle RESPIRO-D tedavisi ani olarak kesilmemelidir, tedavi dozu hekim gözetiminde kademeli olarak azaltılmalıdır. KOAH'lı hastalarda tedavinin

kesilmesine semptomatik dekompanzasyon eşlik edebilir ve tedavinin kesilmesi bir hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlarla olduğu gibi, aktif veya sessiz akciğer tüberkülozu ve hava yolunda fungal, viral veya başka bir enfeksiyon olan hastalarda RESPIRO-D dikkatli kullanılmalıdır. Endike olduğu durumlarda uygun tedaviye hemen başlanmalıdır.

Yüksek dozlarda uygulandığında RESPIRO-D nadiren kardiyak aritmiye (örn. supraventriküler taşikardi, ekstrasistol ve atriyal fibrilasyon ile serum potasyum düzeylerinde hafif, geçici azalma) neden olabilir. RESPIRO-D, ciddi kardiyovasküler hastalığı veya kalp ritm anomali; diyabet, tirotoksikoz, tedavi edilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum seviyesine eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Nadiren kan glukoz düzeylerinde artış rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8) ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalara reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamadan sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani artış ile birlikte paradoksal bronkospazm görülebilir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bronkodilatörlere cevap verir ve derhal tedavi edilmelidir. RESPIRO-D hemen kesilmelidir, gerekli olduğu durumda hasta değerlendirilmeli ve başka bir tedaviye başlanmalıdır.

Beta₂-agonist tedavisinin tremor, palpasyon ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri raporlanmıştır, ancak bu yan etkiler geçicidir ve düzenli tedavi ile azalma eğilimi gösterir.

Herhangi bir inhale kortikosteroid özellikle yüksek dozlarda, uzun süre kullanıldığında sistemik etkiler oluşabilir. Oral kortikosteroid uygulamasına göre bu etkilerin oluşma olasılığı çok daha azdır. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokom ve daha seyrek olarak psikomotor hiperaktiviteyi içeren fizyolojik ve davranışsal etkiler, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyondur (özellikle çocuklarda). Bu nedenle, astımı olanlarda inhale kortikosteroid dozunun, etkili kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanması ve hastanın düzenli takibi önemlidir.

Uzun süreli, yüksek doz kortikosteroid tedavisi hastalarda adrenal supresyon ya da akut adrenal krize neden olabilir. 500 ila 1000 mikrogram flutikazon propiyonat dozlarında adrenal supresyon ve akut ani kriz vakaları çok seyrek bildirilmiştir. Travma, ameliyat, enfeksiyon, veya dozun ani olarak azaltılması akut adrenal krizi tetikleyen durumlardır. Semptomlar genellikle belirsizdir ve anoreksi, abdominal ağrı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilincin azalması, hipoglisemi ve nöbet görülebilir. Stres veya elektif operasyon durumlarında ek sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisi, oral steroidlere olan gereksinimi azaltmalıdır, ancak oral steroidlerden inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçiş yapan hastalarda bozulmuş adrenal rezerv riski önemli bir süre devam etmektedir. Bu nedenle, bu hastalar yakından izlenerek tedavi edilmeli ve adrenal fonksiyon düzenli olarak takip edilmelidir. Geçmişte acil olarak yüksek dozda kortikosteroid tedavisi almış hastalar da risk altında olabilir. Stres yaratması muhtemel olan acil durumlarda ve elektif cerrahi durumlarında, kalıntı adrenal yetmezlik göz önünde bulundurulmalı ve uygun bir kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Elektif cerrahiden önce adrenal yetmezliğin derecesini belirlemek için doktor tavsiyesi gerekebilir.

Ritonavir plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu büyük ölçüde yükseltebilir. Bu nedenle, hastaya potansiyel yararı, sistemik kortikosteroid yan etkilerinin görülme riskinden fazla olmadıkça eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, diğer güçlü CYP3A inhibitörleriyle flutikazon propiyonatın beraber kullanımı, sistemik yan etki riskini artırır (bkz. Bölüm 4.5).

KOAH'lı hastalarda pnömoni

İnhale kortikosteroid kullanan KOAH'lı hastalarda hastaneye kaldırmayı gerektiren pnömoni de dahil olmak üzere pnömoni insidansında artış gözlenmiştir. Artan steroid dozu kullanımı ile artan pnömoni riski arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar olmasına rağmen, klinik çalışmalar kesin olarak ispatlanmamıştır.

İnhale kortikosteroid ürünleri arasında pnömoni riskinin büyüklüğü açısından sınıf içi farklılıklara ilişkin kesin bir klinik kanıt yoktur.

KOAH alevlenme belirtileri ile pnömoninin klinik bulgularının benzer olmasından dolayı, KOAH'lı hastalarda olası pnömoni gelişimi için dikkatli olunmalıdır.

KOAH'lı hastalarda pnömoni için risk faktörleri mevcut sigara içimi, yaşlılık, düşük vücut kitle indeksi (BMI) ve şiddetli KOAH'tır.

ABD'de yapılan SMART adlı büyük çaplı bir çalışmada standart tedaviye eklenen salmeterol (salmeterol-flutikazon propiyonatın bir bileşeni) veya plasebo karşılaştırılmış ve elde edilen verilere göre salmeterol uygulanan hastalarda astıma bağlı ölümlerde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen veriler Afro-Amerikalı hastaların, salmeterol kullanımı sırasında plaseboya kıyasla solunum ile ilgili ciddi olay veya ölüm riskine daha fazla maruz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. SMART çalışması, inhalasyon yoluyla eşzamanlı kortikosteroid kullanımının astıma bağlı ölüm riskini artırıp artırmadığının belirlenmesi amacıyla tasarlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1)

Sistemik ketokonazol ile birlikte kullanımı salmeterolün sistemik maruziyetini önemli derecede arttırır. Bu durum sistemik etki (örn. QTc aralığının uzaması ve palpasyonlar) insidansının artmasına neden olabilir. Tedavinin yararı, salmeterolün artan sistemik yan etki

riskinden yüksek olmadığı sürece ketokonazol veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Yüksek doz flutikazon propiyonat (genel olarak ≥ 1000 mikrogram/gün) kullanan çocuklar ve 16 yaşından küçük adolesanlar belirgin risk altında olabilir. Özellikle uzun süre yüksek doz kullanan hastalarda sistemik etkiler görülebilir. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, akut adrenal kriz, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği ve daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyonu içeren psikolojik ve davranışsal etkilerdir. Hastanın pediyatrik göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

İnhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören çocukların boyları düzenli olarak kontrol edilmelidir. İnhale kortikosteroidlerin dozu, etkili astım kontrolü sağlanan en düşük doza ayarlanmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta adrenerjik blokerler salmeterolün etkisini antagonize edebilir veya zayıflatabilir. Kullanımı zorunlu olmadıkça, selektif veya selektif olmayan beta-blokerlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Beta₂-agonist ile tedavi potansiyel olarak ciddi hipokalemiye neden olabilir. Ksantin türevleri, steroidler ve diüretiklerle eş zamanlı kullanımı bu etkiyi arttıracığından akut ciddi astımda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer beta adrenerjik içeren ilaçların eşzamanlı kullanımı potansiyel aditif etkiye sahip olabilir.

Flutikazon propiyonat

Normal şartlar altında, flutikazon propiyonat inhalasyon yolu ile uygulandıktan sonra, büyük ölçüde ilk geçiş metabolizması ve karaciğer ve bağırsakta sitokrom P450 3A4'ün aracılık ettiği yüksek sistemik klerens sonucu, düşük plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Bu nedenle, flutikazon propiyonatın aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olası değildir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, günde 2 kez 100 mg verilen ritonavirin (oldukça güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörü), intranazal flutikazon propiyonatın plazma konsantrasyonlarını birkaç yüz kat artırabildiğini ve serum kortizol konsantrasyonlarında anlamlı azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bu etkileşim ile ilgili bilgi inhale flutikazon propiyonat için yeterli değildir ama flutikazon propiyonat plazma seviyesinde belirgin bir artış beklenir. Cushing sendromu ve adrenal supresyon vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça, ritonavir ve flutikazon propiyonatın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan küçük bir çalışmada kısmen daha az potent CYP3A inhibitörü olan ketokonazol, tek doz flutikazon propiyonat inhalasyonundan sonra maruziyeti %150

arttırmıştır. Flutikazon propiyonatın tek başına uygulanmasıyla karşılaştırıldığında plazma kortizol seviyesinde daha büyük bir azalma olmuştur. İtrakonazol gibi diğer potent CYP3A inhibitörleriyle ve eritromisin gibi orta dereceli CYP3A inhibitörleriyle beraber kullanımının da sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Tedavide dikkatli olunması önerilir ve eğer mümkünse bu tür ilaçlarla uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

Salmeterol

Potent CYP3A4 inhibitörleri

Günde 1 kez 400 mg oral verilen ketokonazol ile günde 2 kez 50 mikrogram inhale edilen salmeterol 15 sağlıklı denekte 7 gün boyunca eşzamanlı kullanıldığında plazma salmeterol maruziyetini önemli ölçüde arttırmıştır (C_{maks} 1,4 kat, Eğri Altı Alanı – EAA15 kat). Bu durum, salmeterol ya da ketokonazolün tek başına uygulanmasıyla karşılaştırıldığında, salmeterolün diğer sistemik etkilerinin (örn. QTc aralığının uzaması ve palpasyonlar) artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kan basıncı, kalp atım hızı, kan glikoz ve kan potasyum seviyeleri üzerinde klinik olarak anlamlı etki görülmemiştir. Ketokonazol ile birlikte kullanımı salmeterolün eliminasyon yarı ömrünü veya tekrarlı doz sonrası salmeterol birikimini arttırmamıştır.

Ketokonazol ile eşzamanlı kullanımından, tedavinin yararları salmeterolün artan sistemik yan etkiler riskinden daha yüksek olmadığı sürece kaçınılmalıdır. Diğer potent CYP3A4 inhibitörleri ile benzer bir etkileşim riskinin olması muhtemeldir (örn, itrakonazol, telitromisin, ritonavir).

Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri

Günde 3 kez 500 mg oral verilen eritromisin ile günde 2 kez 50 mikrogram inhale edilen salmeterolün 15 sağlıklı denekte 6 gün boyunca eşzamanlı kullanımı sonrasında salmeterol maruziyetinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde artış gözlenmiştir (C_{maks} 1,4 kat, EAA 1,2 kat). Eritromisin ile birlikte kullanımı, her hangi bir ciddi advers etki ile ilişkilendirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RESPIRO D'nin doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

RESPIRO-D'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamile kadınlarla (300 ila 1000 arasında hamilelik) yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, salmeterol ve flutikazon propiyonat'ın malformasyon veya feto/neonatal toksisitesi bulunmadığını göstermiştir. Hayvan çalışmaları, beta₂-adrenoreseptör agonistlerin ve glukokortikoidlerin uygulanmasından sonra üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İlaç kullanımı ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

Hamile kadınlarda, yeterli astım kontrolünü sağlayacak en düşük flutikazon propiyonat etkili dozu kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Salmeterol ve flutikazon propiyonatın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalarda, salmeterol ve flutikazon propiyonat ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüne geçtiği gösterilmiştir.

Anne sütü alan yenidoğan/infant için risk göz ardı edilemez. Anne sütü almanın çocuk açısından yararı ve tedavinin anne açısından yararı göz önüne alınarak, RESPIRO-D tedavisinin ya da emzirmenin durdurulması arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanda fertiliteye ait veri bulunmamaktadır. Fakat, hayvan çalışmalarında salmeterol veya flutikazon propiyonatın fertilite üzerine etkisi gösterilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RESPIRO-D'nin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya etkisi göz ardı edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

RESPIRO-D, salmeterol ve flutikazon propiyonat içerdiğinden her iki bileşenle de ilişkili olan tipte ve şiddette advers reaksiyonlar görülebilir. Bu iki bileşiğin birlikte verilmesiyle ilave advers etki bildirilmemiştir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile ilgili advers olaylar aşağıda Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve sıklığa göre verilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklıklar klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir. Plasebo insidansı hesaba göz önünde bulundurulmamıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Ağız ve boğazda kandidiyazis, pnömoni (KOAİ hastalarında) ^{1,3,5},
bronşit^{1,3}
Seyrek: Özofageal kandidiyazis

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşağıdakileri de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Yaygın olmayan: Kütanöz duyarlılık reaksiyonları, dispne
Seyrek: Anjiyoödem (genellikle yüzde ve orofarinksde ödem), solunum
semptomları (bronkospazm), anafilaktik şok dahil, anafilaktik
reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Cushing sendromu, Cushingoid benzeri özellikleri, adrenal süpresyonu,
çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral
yoğunluğu⁴

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi³
Yaygın olmayan: Hiperglisemi⁴

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozuklukları
Seyrek: Hiperaktivite ve iritabilite (çoğunlukla çocuklarda) dahil davranış
değişiklikleri.
Bilinmiyor: Depresyon, huzursuzluk (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı¹
Yaygın olmayan: Tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt
Seyrek: Glokom⁴

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpitasyon, atriyal fibrilasyon, anjina pektoris
Seyrek: Kardiyak aritmi (supraventriküler taşikardi ve ekstrasistol dahil)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Nazofarenjit^{2,3}

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit^{1,3}
Seyrek: Paradoksikal bronkospazm⁴

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyonlar^{1,3}

Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, travmatik kırıklar^{1,3}, artralji, miyalji

1. Yaygın olarak plaseboda bildirilmiştir.
2. Çok yaygın olarak plaseboda bildirilmiştir.
3. 3 yıldan uzun süren bir KOAH çalışmasında bildirilmiştir.
4. Bkz. Bölüm 4.4
5. Bkz. Bölüm 5.1

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Beta₂-agonist tedavisinin tremor, palpasyon ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri raporlanmıştır. Fakat bu yan etkiler geçicidir ve düzenli tedavi ile azalma eğilimi gösterir. Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamadan sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında ani artış ile birlikte paradoks bronkospazm görülebilir. Paradoks bronkospazm hızlı etkili bronkodilatörlere cevap verir ve derhal tedavi edilmelidir. RESPIRO-D hemen kesilmelidir, gerekli olduğu durumda hasta değerlendirilmeli ve başka bir tedaviye başlanmalıdır.

Flutikazon propiyonat içeriğinden dolayı bazı hastalarda ses kısıklığı ve ağızda, boğazda ve nadiren özofagusta kandidiyazis (pamukçuk) görülebilir. Hem ses kısıklığı hem de kandidiyazis ürün kullanıldıktan sonra ağız su ile çalkalanarak ve/veya dişler fırçalanarak iyileşebilir. Semptomatik ağız ve boğaz kandidiyazisi, RESPIRO-D kullanımına devam edilirken topikal anti-fungal ile tedavi edilebilir.

Pediyatrik popülasyon

Olası sistemik etkiler Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon ve çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliğini içerir (bkz. Bölüm 4.4). Ayrıca çocuklarda anksiyete, uyku bozuklukları ve hiperaktivite ve iritabilite gibi davranışsal bozukluklar gözlenmiştir.

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: 0800 314 0008; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda salmeterol+flutikazon propiyonatın aşırı dozu ile ilgili veri mevcut değildir. Fakat, her iki ilaç ile ilgili doz aşımı bilgileri aşağıda verilmiştir:

Salmeterol

Salmeterolün aşırı dozu ile beklenen belirtiler ve bulgular sersemlik, sistemik kan basıncında artış, tremor, baş ağrısı ve taşikardidir.

Eğer ilacın aşırı doz beta-agonist içeriğinden dolayı RESPIRO-D tedavisinin bırakılması gerekiyorsa, yerine uygun bir steroid tedavisi düşünülmelidir. Ek olarak, hipokalemi görülebilir ve bu nedenle serum potasyum seviyeleri izlenmelidir. Potasyum replasmanı düşünülmelidir.

Flutikazon propiyonat

Akut doz aşımı: Önerilen dozdan fazla akut olarak inhale edilen flutikazon propiyonat adrenal fonksiyonu geçici olarak baskılayabilir. Plazma kortizol ölçümleriyle doğrulandığı şekilde adrenal fonksiyon birkaç gün içinde iyileşeceğinden bu durum acil tedavi gerektirmez.

Kronik doz aşımı: Adrenal rezerv takip edilmelidir ve sistemik kortikosteroid ile tedavi gerekebilir. Hasta stabilize olduğunda, önerilen dozda bir inhale kortikosteroid ile tedaviye devam edilmelidir (adrenal supresyon için bkz. Bölüm 4.4).

Hem akut hem de kronik flutikazon propiyonat doz aşımında, semptom kontrolü için RESPIRO-D tedavisine uygun dozda devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjikler inhalantlar (Selektif beta-2-adrenerjik reseptör agonistleri) ve diğer inhalantlar (kortikosteroidler)

ATC Kodu: R03AK06

Etki mekanizması

RESPIRO-D farklı etki mekanizmalarına sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içerir. Her iki ilacın da etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir:

Salmeterol

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan uzun bir yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir beta₂-adrenoseptör agonistidir.

Salmeterol kısa etkili konvansiyonel beta₂-agonistlerin önerilen dozlarına göre en az 12 saat süren, daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat, tavsiye edilen dozlarda inhalasyon yoluyla verildiğinde akciğerlerde güçlü bir antienflamatuvar etki gösteren ve sistemik olarak verilen kortikosteroidlerle gözlenen yan etkiler olmadan astımın belirtilerini ve alevlenmelerini azaltan bir

glukokortikoidtir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Salmeterol/flutikazon propiyonat Astım Klinik Çalışmaları

Persistan astımı olan 3416 erişkin ve adolesan hastayı kapsayan 12 aylık bir çalışmada (GOAL, Gaining Optimal Asthma Control (Optimal Astım Kontrolünün Elde Edilmesi)), astım yönetimi hedeflerinin erişilebilir olup olmadığını belirlemek üzere salmeterol/flutikazon propiyonat ve tek başına inhale kortikosteroidin (flutikazon propiyonat) güvenilirlik ve etkililiği karşılaştırılmıştır. ****Tam olarak kontrol** sağlanan kadar veya çalışma ilacının en yüksek dozuna ulaşılan kadar tedavi 12 haftada bir artırılmıştır. GOAL çalışması, tek başına inhale kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında, salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavi edilen daha fazla sayıda hastada astım kontrolünün sağlandığını ve bu sonuca daha düşük bir kortikosteroid dozunda erişildiğini göstermiştir.

*Tek başına inhale kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında, astımın en iyi şekilde kontrolü salmeterol/flutikazon propiyonat ile daha hızlı sağlanmıştır. İlk kişisel iyi kontrollü haftaya ulaşmak için olguların %50'sinin tedavi alma süresi salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda 16 gün, tek başına inhale kortikosteroid grubunda 37 gün olarak bulunmuştur. Daha önce steroid kullanmamış olan astmatik alt grupta, kişisel iyi kontrollü haftaya ulaşmak için gerekli süre salmeterol/flutikazon propiyonat tedavi grubunda 16 günken, inhale kortikosteroid tedavi grubunda 23 gün olarak bulunmuştur.

Genel çalışma sonuçları şöyledir:

12 ayda *iyi kontrollü (İK) astım ve **Tam kontrollü (TK) astım sağlanan hastaların yüzdesi				
Çalışma tedavisi öncesi	Salmeterol/FP ^a		FP ^a	
	İK	TK	İK	TK
İnhale kortikosteroid yok (tek başına kısa etkili beta-agonist)	%78	%50	%70	%40
Düşük doz inhale kortikosteroid (≤500 mikrogram BDP ^b veya eşdeğeri/gün)	%75	%44	%60	%28
Orta doz inhale kortikosteroid (>500-1000 mikrogram BDP)	%62	%29	%47	%16

veya eşdeğeri/gün)				
3 tedavi düzeyinde toplu sonuçlar	%71	%41	%59	%28

*İyi kontrollü astım; semptom skorunun 1'den yüksek olduğu 2 veya daha az gün (semptom skoru 1, gün içinde kısa bir süre semptomların olması olarak tanımlanır), haftada 2 veya daha az gün ve 4 veya daha az sayıda kısa etkili beta-agonist kullanımı, sabah pik ekspiratuvar akımın öngörülen değerin %80 veya daha fazlası olması, gece uyanma olmaması, alevlenme olmaması ve tedavide değişikliği zorunlu kılacak yan etkiler olmaması

**Tam kontrollü astım ; semptom olmaması, kısa etkili beta-agonist kullanımı olmaması, sabah pik ekspiratuvar akımın öngörülen değerin %80 veya daha fazlası olması, gece uyanma olmaması, alevlenme olmaması ve tedavide değişikliği zorunlu kılacak yan etkiler olmaması

^a Flutikazon propiyonat

^b Beklametazon dipropiyonat

Bu çalışmanın bulguları, günde iki kere 50/100 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonatın, hızlı astım kontrolünün gerekli olduğu kabul edilen orta derece persistan astımı olan hastalarda, başlangıç idame tedavisi olarak kullanılabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2).

On sekiz yaş ve üzeri persistan astımı olan 318 hastayı kapsayan çift-kör, randomize bir paralel grup çalışmasında, salmeterol/flutikazon propiyonatın iki hafta süre ile günde iki kere iki inhalasyon şeklinde (çift doz) uygulanmasının güvenlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Çalışma, günde iki defa bir inhalasyonla karşılaştırıldığında, her salmeterol/flutikazon propiyonat dozu inhalasyonunun 14 gün süre ile iki katına çıkarılmasının, beta-agonistle ilişkili advers olaylarda küçük bir artışa neden olduğunu (tremor; 0'a karşı 1 hasta (%1), çarpıntılar; 1(<%1)'e karşı 6 hasta (%3), kas krampları; 1(<%1)'e karşı 6 hasta (%3)) ve inhale kortikosteroidle ilişkili advers olaylar açısından insidansın benzer olduğunu (oral kandidiyazis; 16 (%8)'ya karşı 6 hasta (%6), ses kısıklığı; 4 (%2)'e karşı 2 hasta (%2)) göstermiştir. Kısa süreli ek inhale kortikosteroid tedavi (14 güne kadar) gerektiren erişkin hastalarda, doktor tarafından salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun iki katına çıkartılması düşünülüyorsa, beta-agonistle ilişkili advers olaylardaki küçük artış göz önünde bulundurulmalıdır.

Salmeterol/flutikazon propiyonat KOAH çalışmaları

TORCH (TOwards a Revolution in COPH Health, KOAH'ta devrime doğru), KOAH olan hastalarda, günde iki kere 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat, günde iki kere 50 mikrogram salmeterol Accuhaler, günde iki kere 500 mikrogram flutikazon propiyonat (FP) Accuhaler veya plasebo ile tedavinin, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılmış 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatör öncesi) FEV₁ değeri öngörülen normal değerin %60'ından düşük olan KOAH hastaları, çift kör ilaç almak üzere randomize edilmişlerdir. Çalışma esnasında, başka inhale kortikosteroid, uzun etkili

bronkodilatatör ve uzun süreli sistemik kortikosteroid haricinde, hastaların olağan KOAH tedavisini almalarına izin verilmiştir. 3 yıl sonra sağkalım durumu, çalışma ilacını kullanmayı bırakma göz önüne alınmaksızın bütün hastalar için değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası, plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat için 3.cü yılda tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmadır.

	Plasebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP¹ 500 N=1534	Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/500 N=1533
3.cü yılda tüm nedenlere bağlı mortalite				
Ölüm sayısı (%)	231 (%15,2)	205 (%13,5)	246 (%16)	193 (%12,6)
Risk oranı vs Plasebo (Cls) P değeri	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,18	1,06 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1) 0,0521
Risk oranı salmeterol/flutikazon propiyonat 50/500 vs komponentler (Cls) P değeri	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64,0,93) 0,007	N/A
Sigara içme durumuna göre sınıflandırılmış log-rank analizinde primer etkililik karşılaştırmasında 2 ara analiz için düzenleme yapıldıktan sonra anlamlı olmayan p değeri				

¹ Flutikazon propiyonat

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 3. yılda, salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavi edilen olgularda sağkalım artış eğilimi gösterdiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Üç yıl içinde, KOAH ile ilişkili nedenlere bağlı olarak ölen hastaların oranı plasebo için %6, salmeterol için %6,1, FP için %6,9 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için %4,7 olarak bulunmuştur.

Salmeterol, FP ve plasebo ile karşılaştırıldığında, salmeterol/flutikazon propiyonat tedavisi ile yıl başına ortalama orta-ciddi alevlenme sayısı anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur (ortalama oran salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda 0,85, salmeterol grubunda 0,97, FP grubunda 0,93 ve plasebo grubunda 1,13). Bu durum, orta-ciddi alevlenme oranında plasebo ile karşılaştırıldığında %25 (%95 GA: %19-%31; p<0,01), salmeterol ile karşılaştırıldığında %12 (%95 GA: %5-%19, p=0,002) ve FP ile karşılaştırıldığında %9 (%95 GA: %1-%16, p=0,024) azalma anlamına gelmektedir. Salmeterol ve FP, plasebo ile karşılaştırıldığında, alevlenme oranlarını, sırası ile %15 (%95 GA: %7-%22; p<0,001) ve %18 (%95 GA: %11-%24, p<0,001) oranında anlamlı derecede düşürmüştür.

St George Solunum Anketi (SGRQ) ile ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, plasebo ile karşılaştırıldığında bütün aktif tedavilerle artmış olarak saptanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 3 yılda salmeterol/flutikazon propiyonat için ortalama artış -3,1 birim (%95 GA: -4,1 - -2,1, $p<0,001$), salmeterol için -2,2 birim ($p<0,001$) ve FP için -1,2 birim ($p=0,017$) olarak saptanmıştır. 4 birimlik bir düşüş klinik olarak önemli kabul edilmiştir.

Üç yılda advers olay olarak bildirilen pnömoni geçirme olasılığı plasebo için %12,3, salmeterol için %13,3, FP için %18,3 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için %19,6 olarak saptanmıştır (plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat için risk oranı: 1,64, %95 GA: 1,33-2,01, $p<0,001$). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; primer olarak pnömoniye bağlı olduğuna karar verilen tedavi esnasındaki ölüm sayısı plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için 8 olarak saptanmıştır. Kemik kırığı olasılığında anlamlı fark saptanmamıştır (plasebo için %5,1, salmeterol için %5,1, FP için %5,4 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için %6,3; plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat için risk oranı: 1,22, %95 GA: 0,87-1,72, $p=0,248$).

Altı ve 12 aylık plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonatın düzenli kullanımının, akciğer fonksiyonunu artırdığını ve nefes darlığını ve kurtarıcı ilaçlarının kullanımını azalttığını göstermiştir.

SCO40043 ve SCO100250 çalışmaları, FEV₁ değeri öngörülenin %50'sinden az olan ve alevlenme öyküsü bulunan KOAH hastalarında, günde iki kere 50/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat ve günde iki kere 50 mikrogram salmeterolün orta/ciddi alevlenmelerin yıllık oranı üzerindeki etkilerini karşılaştıran randomize, çift-kör, paralel grup, tekrarlanan çalışmalardır. Orta/ciddi alevlenme, oral kortikosteroid ve/veya antibiyotiklerle tedavi veya hastaneye yatırılmayı gerektiren semptom kötüleşmesi olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaların 4 haftalık bir tedavisiz dönemi olmuştur. Bu dönemde, bütün hastalar, 52 hafta süre ile körlenmiş çalışma ilacını kullanmak üzere randomize edilmeden önce, KOAH farmakoterapisini standardize etmek ve hastalığı stabilize etmek üzere açık etiketli 50/250 salmeterol/FP almışlardır. Olgular, 1:1 oranında 50/250 salmeterol/FP (total ITT n=776) veya salmeterol (total ITT n=778) gruplarına randomize olarak ayrılmıştır. Tedavisiz dönem öncesinde, olgular kısa etkili bronkodilatörler haricinde daha önceki KOAH ilaçlarını kesmişlerdir. Tedavi dönemi esnasında, eş zamanlı olarak inhale uzun etkili bronkodilatörlerin (beta₂ agonist ve antikolinergik), ipratropium/salbutamol kombinasyon ürünlerinin, oral beta₂ agonistlerin ve teofilin preparatlarının kullanılmasına izin verilmemiştir. Oral kortikosteroidlere ve antibiyotiklere, KOAH alevlenmelerinin akut tedavisi için izin verilmiştir (kullanım için özel rehberlerle uyumlu olarak). Olgular, çalışmalarda salbutamolü gerektiğinde kullanmışlardır.

Her iki çalışmanın bulguları, 50/250 salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavinin, salmeterole göre anlamlı derecede daha düşük yıllık orta/ciddi alevlenme oranı ile sonuçlandığını göstermiştir (SCO40043: olgu başına yıl başına, sırası ile 1,06 ve 1,53, hız oranı 0,7, %95 GA: 0,58-0,83, $p<0,001$; SCO100250: olgu başına yıl başına, sırası ile 1,1 ve

1,59, hız oranı 0,7, %95 GA: 0,58-0,83, $p < 0,001$). Sekonder etkililik ölçümleri ile ilgili bulguların (ilk orta/ciddi alevlenmeye kadar geçen süre, oral kortikosteroid gerektiren yıllık alevlenme oranı ve doz öncesi sabah (AM) FEV₁), salmeterolle karşılaştırıldığında, günde iki kere 50/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonatın anlamlı derecede lehine olduğu saptanmıştır. Salmeterolle karşılaştırıldığında, günde iki kere 50/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda, daha yüksek pnömoni insidansı saptanmıştır ve bilinen lokal yan etkiler (kandidiyazis ve disfoni) haricinde, advers olay profilleri benzer bulunmuştur. Pnömoni ile ilişkili olaylar, günde iki kere 50/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda 55 olguda (%7) ve salmeterol grubunda 25 olguda (%3) bildirilmiştir. Günde iki kere 50/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda bildirilen pnömoni insidansı artışı, TORCH'da 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat tedavisi sonrası bildirilen insidans değerine benzer saptanmıştır.

Salmeterol Çok-Merkezli Astım Araştırma Çalışması (SMART)

SMART, ABD'de yürütülmüş 28 haftalık çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel grup çalışmasıdır. Bu çalışmada, olağan astım tedavisine ek olarak 13,176 hasta salmeterol (günde iki kere 50 mikrogram) ve 13,179 hasta plasebo gruplarına randomize olarak ayrılmıştır. On iki yaş ve üzerinde, astımı olan ve halen astım ilacı kullanmakta olan (uzun etkili beta agonist değil) hastalar çalışmaya kaydedilmiştir. Çalışmaya girişte, başlangıç inhale kortikosteroid kullanımı kaydedilmiştir, ama çalışmada gerekli olmamıştır. SMART'da primer sonlanım noktası, solunum sistemi ile ilişkili ölümlerin ve solunum sistemi ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların toplu sayısıdır.

SMART çalışmasındaki temel bulgular: primer sonlanım noktası

Hasta grubu	Primer sonlanım noktası olaylarının sayısı/hasta sayısı		Bağıl risk (%95 güvenlik aralığı)
	salmeterol	plasebo	
Bütün hastalar	50/13,176	36/13,179	1,4 (0,91, 2,14)
İnhale steroid kullanan hastalar	23/6,127	19/6,138	1,21 (0,66, 2,23)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	27/7,049	17/7,041	1,6 (0,87, 2,93)
Afro-Amerikan hastalar	20/2,366	5/2,319	4,1 (1,54, 10,9)

(Koyu renkle yazılan risk %95 güvenlik aralığında istatistiksel olarak anlamlıdır)

Başlangıçta inhale steroid kullanımına göre SMART'ın temel bulguları: sekonder sonlanım noktaları

	Sekonder sonlanım noktası olaylarının sayısı/hasta sayısı		Bağıl risk (%95 güvenlik aralığı)
	salmeterol	plasebo	
Solunum sistemi ile ilişkili ölüm			

İnhale steroid kullanan hastalar	10/6127	5/6138	2,01 (0,69, 5,86)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	14/7049	6/7041	2,28(0,88, 5,94)
Astımla ilişkili ölüm veya yaşamı tehdit eden olay toplam sayısı			
İnhale steroid kullanan hastalar	16/6127	13/6138	1,24(0,6, 2,58)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	21/7049	9/7041	2,39(1,1, 5,22)
İnhale steroid kullanan hastalar	4/6127	3/6138	13,5 (0,3, 6,04)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	9/7049	0/7041	

(*=plasebo grubunda olay olmadığı için hesaplanamadı. Koyu renkli rakamlarla gösterilen risk %95 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Yukarıdaki tabloda sekonder sonlanım noktaları, tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılık değerine ulaşmıştır). Tüm nedenlere bağlı ölüm veya yaşamı tehdit eden olay toplamı, tüm nedenlere bağlı ölüm veya tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış sekonder sonlanım noktaları, tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılık değerine ulaşmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Semptomatik astımı olan 6-16 yaş aralığındaki 158 hasta ile yürütülen SAM101667 çalışmasında, salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu, semptom kontrolü ve akciğer fonksiyonu açısından flutikazon propiyonatın dozunun iki katına çıkarılması kadar etkili bulunmuştur. Bu çalışma, alevlenmeler üzerindeki etkiyi araştırmak üzere tasarlanmamıştır.

Salmeterol/flutikazon propiyonatın 50/100 veya günde iki kere salmeterol (50 mikrogram) +flutikazon propiyonat (100 mikrogram) ile tedavi edilen 4 ile 11 yaş arasındaki çocuklarda (n=257) yürütülen 12 haftalık bir çalışmada, her iki tedavi grubunda, pik ekspiratuvar akım hızında %14 oranında artış ve semptom skoru ve kurtarma salbutamol kullanımında düzelme gözlenmiştir. İki tedavi grubu arasında fark saptanmamıştır. İki tedavi grubu arasında güvenlik parametreleri açısından fark saptanmamıştır.

Persistan astımı olan ve inhale kortikosteroid alırken semptomatik olan 4 ile 11 yaş arasındaki çocuklarla (n=203) yürütülen 12 haftalık bir paralel grup çalışmasında, güvenlik primer hedef olmuştur.. Çocuklara günde iki kere salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mikrogram) veya tek başına flutikazon propiyonat (100 mikrogram) verilmiştir. Salmeterol/flutikazon propiyonat alan 2 çocuk ve flutikazon propiyonat alan 5 çocuk, astımın kötüleşmesi nedeni ile çalışmadan çekilmiştir. 12 hafta sonrasında, her iki tedavi grubunda hiçbir çocukta anormal düşük 24 saatlik idrar kortizol atılımı saptanmamıştır. Tedavi grupları arasında güvenlik profili açısından başka fark saptanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

Salmeterol

Emilim:

Salmeterol akciğerlerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma seviyeleri terapötik etkinin belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 pg/ml veya daha az) plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zor olduğundan salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı veriler bulunmaktadır.

Dağılım:

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır.

Biyotransformasyon:

İn vitro bir çalışma salmeterolün sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından büyük oranda α -hidroksisalmeterole (alifatik oksidasyon) metabolize edildiğini göstermiştir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 5,5 saattir. Salmeterolün %60 dışkı ile %25 idrar ile itrah edilir.

Flutikazon propiyonat

Emilim:

Sağlıklı deneklerde tek doz inhale flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5 ila 10'udur. 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 presistemik eliminasyonundan dolayı sistemik maruziyete çok az katkıda bulunmaktadır. İn hale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Dağılım:

Plazma protein bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonat sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Ana yolağı sitokrom P450 enzimi CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik aside metabolizasyonudur. Feçeste diğer tanımlanamamış metabolitleri de bulunmaktadır.

Flutikazon propiyonat'ın renal klerensi göz ardı edilebilecek düzeydedir. Dozun %5'inden azı, çoğunlukla metabolitleri şeklinde idrarla atılır. Dozun büyük kısmı feçesle metabolitleri veya değişmemiş ilaç olarak atılır.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu, yüksek plazma klirensi (1150 ml/dak), kararlı durumda yüksek hacmi (yaklaşık 300 L) ve yaklaşık 8 saat olan eliminasyon yarılanma ömrü ile karakterizedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Farklı cihazlarla (ölçülü kuru toz inhaler cihazı) gerçekleştirilen, 4 ila 77 yaşında 350 hastanın (174 hasta 4 ila 11 yaşında) dahil edildiği 9 kontrollü klinik çalışmadan elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik analizinde, flutikazon propiyonat 100mcg kuru toz inhaler ile karşılaştırıldığında, salmeterol+flutikazon propiyonat (50mcg+100mcg) kuru toz inhaler tedavisinde daha yüksek flutikazon propiyonat sistemik maruziyeti görülmüştür.

Çocuklar ve Ergen/Yetişkin Popülasyonlarında salmeterol+flutikazon propiyonat'a karşı flutikazon propiyonat kuru toz inhaler için Geometrik Ortalama Oran (Güven Aralığı – GA %90)

Tedavi (test'e karşılık referans)	Popülasyon	EAA	C _{maks}
Salmeterol+flutikazon propiyonat (50/100) kuru toz inhaler Flutikazon propiyonat (100) kuru toz inhaler	Çocuklar (4 ila 11 yaş)	1,2 (1,06 – 1,37)	1,25 (1,11 – 1,41)
Salmeterol+flutikazon propiyonat (50/100) kuru toz inhaler Flutikazon propiyonat (100) kuru toz inhaler	Ergen/Yetişkin (≥12 yaş)	1,52 (1,08 – 2,13)	1,52 (1,08 – 2,16)

21 günlük salmeterol+flutikazon propiyonat (25/50mcg) inhaler tedavisi (spacer ile birlikte veya spacer olmadan günde 2 inhalasyon) veya salmeterol+flutikazon propiyonat (50/100mcg) kuru toz inhaler tedavisi (günde 1 inhalasyon), orta dereceli astımı olan 4 ila 11 yaşında 31 çocukta değerlendirilmiştir. Salmeterol için sistemik maruziyet, salmeterol+flutikazon propiyonat inhaler, spacer ile birlikte salmeterol+flutikazon propiyonat inhaler ve salmeterol+flutikazon propiyonat kuru toz inhaler arasında benzerdir (sırasıyla 126pg sa/mL [%95 GA: 70, 255]; 103pg sa/mL [%95 GA: 54, 200] ve 110 pg sa/mL [%95 GA: 55, 219]). Flutikazon için sistemik maruziyet, spacer ile birlikte salmeterol+flutikazon propiyonat inhaler (107 pg sa/mL [%95 GA: 45,7, 252,2]) ve salmeterol+flutikazon propiyonat kuru toz inhaler (138 pg sa/mL [%95 GA: 69,3, 273,2]) arasında benzer bulunmuş, ancak salmeterol+flutikazon propiyonat inhaler için daha düşük (24 pg sa/mL [%95 GA: 9,6, 60,2]) olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Salmeterol ve flutikazon'un ayrı ayrı uygulandığı hayvan çalışmalarından, insanlar için çıkarım yapılan güvenlik konuları sadece artmış farmakolojik etkiyle ilgili etkilerdir.

Hayvan üreme çalışmalarında, glukokortikoidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet bozuklukları) neden olduğu gösterilmiştir. Ancak, hayvan çalışmalarından elde edilen bu sonuçlar, insanlara uygulanan tavsiye edilen dozlar için anlamlı değildir. Salmeterol'le hayvan çalışmalarında embriyofetal toksisite sadece yüksek maruziyet seviyelerinde gösterilmiştir. Glukokortikoid kaynaklı anormalliklerin bilinen dozlarında birlikte uygulamayı takiben, göbek arterinin yer değiştirmesi ve oksipital kemiğin yetersiz kemikleşmesi insidansı artmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (İnhalac 230) (sığırsütünden üretilir)

Laktoz monohidrat (Laktohale 300) (sığırsütünden üretilir)

Kapsül (No:3)

Hipromelloz

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RESPIRO-D OPA/ALU/ PVC blister ve Alüminyum Folyo ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 60 kapsül ile inhaler kullanımının amacına uygun bir şekilde gerekli dozu sağlaması için bir adet Monodoz kuru toz inhaler cihazı ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'lerine 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-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/856

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:10.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ