

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 bölüm 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.

Tavsiye edilen dozlar

Astım

Erişkinler ve 12 yaş ve üzeri adölesanlar

- Günde 2 kez tek inhalasyon halinde 50 mcg salmeterol ve 100 mcg flutikazon propiyonat
- Günde 2 kez tek inhalasyon halinde 50 mcg salmeterol ve 250 mcg flutikazon propiyonat
- Günde 2 kez tek inhalasyon halinde 50 mcg salmeterol ve 500 mcg flutikazon propiyonat

Doz, semptomların etkin kontrolünün sürdürüldüğü en düşük doza göre ayarlanmalıdır. Günde iki kez verilen kombinasyonun en düşük dozu ile semptomların kontrolü sürdürüldüğünde ve/veya sürdürüldüğü durumlarda, sonraki adım tek başına inhale kortikosteroid testini içerebilir.

Alternatif olarak, reçete eden hekimin görüşüne göre hastalık kontrolünün sağlanmasında yeterli olacağı düşünülüyorsa, uzun etkili β_2 agonist kullanılması gereken hastalar için günde bir kez Respiro-D ayarlaması yapılabilir. Hastada gece görülen semptom öyküsü varsa ve günde bir kez dozlam uygulanıyorsa, doz geceleri verilmeli; hastada genellikle gündüz görülen semptom öyküsü varsa doz sabahları verilmelidir.

Astımın hızlı şekilde kontrol edilmesi gereken, orta dereceli inatçı astımı olan erişkin veya adolesan hastalarda (hastanın günlük semptomlarına, günlük kurtarma ilacı kullanımına ve orta ila şiddetli havayolu sınırlamasına göre tanımlanır) kısa süreli bir RESPIRO-D denemesi başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir. Bu durumlarda, önerilen başlangıç dozu günde iki kez iki inhalasyon olarak 50 mcg salmeterol ve 100 mcg flutikazon propiyonattır. Astım kontrolü sağlandığında, tedavi tekrar gözden geçirilmeli ve hastaların tek başına inhale kortikosteroid alacak şekilde dozlarının azaltılması düşünülmelidir. Tedavide doz azaltılırken hastaların düzenli olarak incelenmesi önemlidir.

Bir veya iki hastalık şiddeti kriteri eksik olduğunda, başlangıç tedavisi olarak tek başına inhale flutikazon propiyonat kullanımına kıyasla net bir yarar gösterilmemiştir. Genel olarak inhale kortikosteroidler hastaların büyük çoğunluğunda birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. RESPIRO-D'nin hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. RESPIRO-D'nin 50 mcg/100 mcg dozu, şiddetli astımı olan çocuklarda ve erişkinlerde kullanıma uygun değildir; şiddetli astım hastalarında herhangi bir sabit kombinasyonun kullanılmasından önce uygun inhale kortikosteroid dozunun gösterilmesi önemlidir.

4 yaş ve üzeri çocuklar

- Günde 2 kez tek inhalasyon halinde 50 mcg salmeterol ve 100 mcg flutikazon propiyonat

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

Erişkinler

- Günde 2 kez tek inhalasyon halinde 50 mcg salmeterol ve 500 mcg flutikazon propiyonat

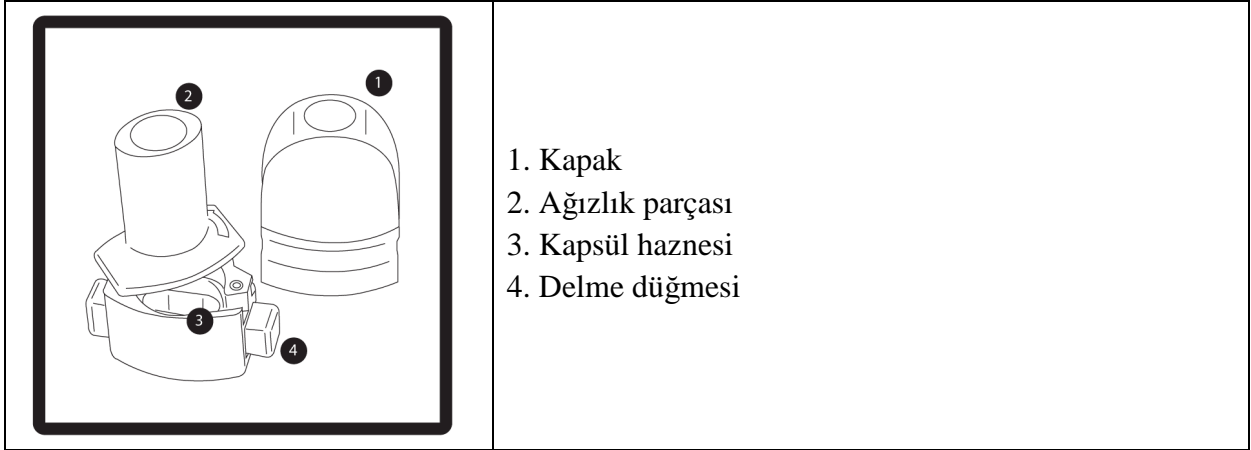
Uygulama şekli:

RESPIRO-D, sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

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

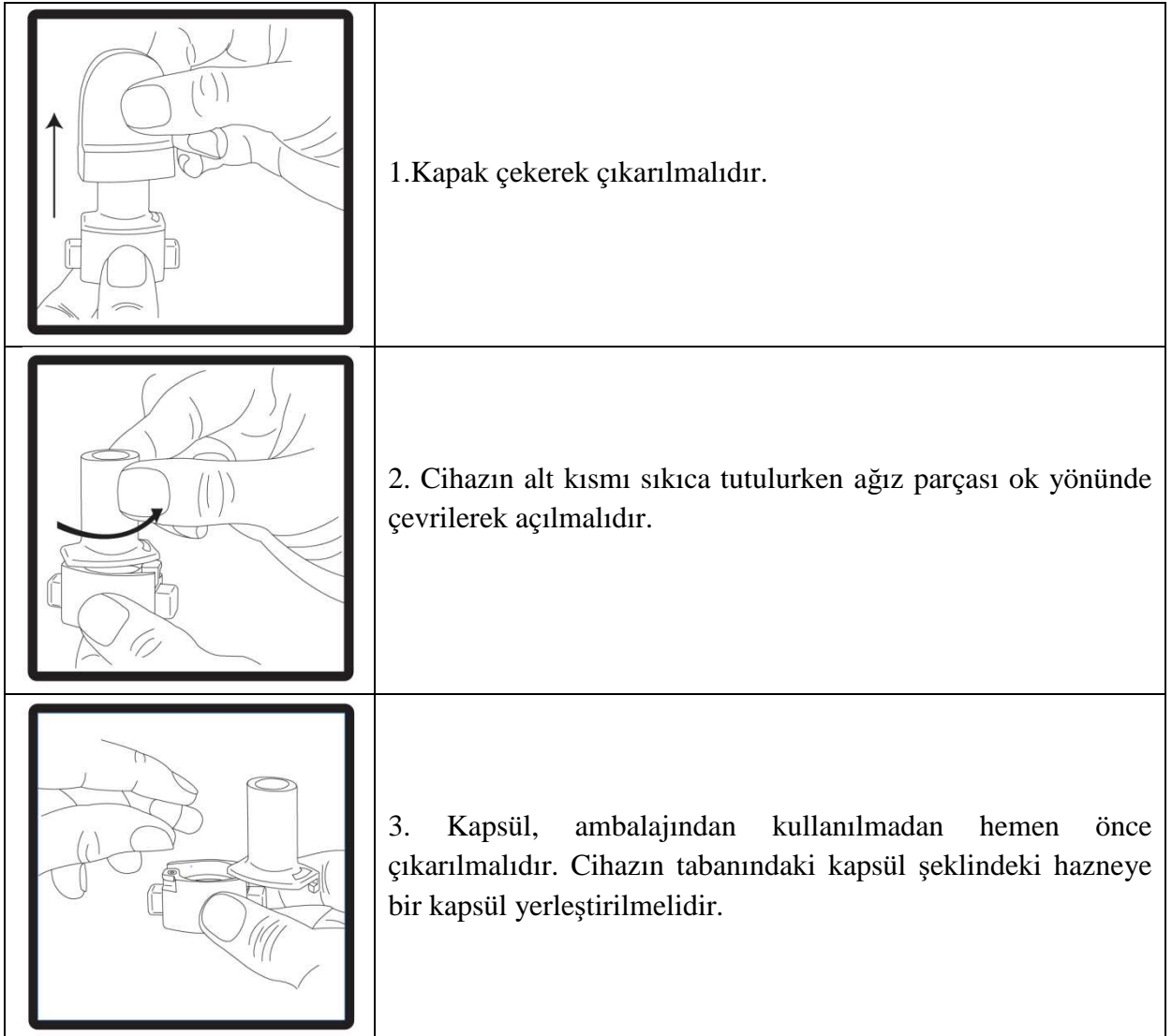
İnhalelerin kapağını açtıktan sonra, ağızlık kısmı ağıza yerleştirilir ve dudaklar kapatılır. Doz inhale edildikten sonra cihazın kapağı tekrardan kapatılır.


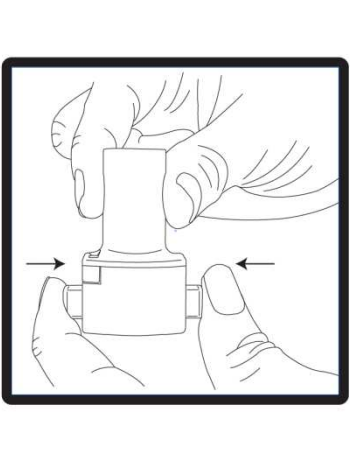
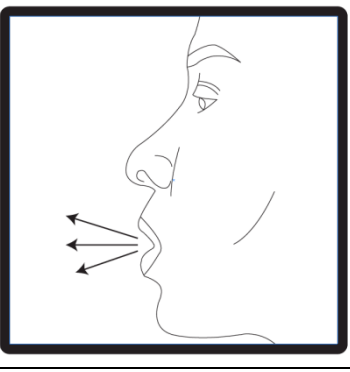

İnhalerin Kısımları



İnhaler Kullanım Talimatları:

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



	<p>4. Ağız parçası kapalı konuma getirmek için çevrilmelidir.</p>
	<p>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 çıkıntularına sadece bir kez basılması jelatin kapsülün parçalanma riskini en aza indirir (bkz. 3. basamak).</p>
	<p>6. Nefes kuvvetlice dışarı verilmelidir.</p>
	<p>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.</p>
<p>8. Vızıltı sesi duyulduktan sonra hasta cihazı ağızından 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.</p>	
<p>9. Kullandıktan sonra boş kapsül atılmalı ve ağız parçası kapatılmalıdır.</p>	

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 yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RESPIRO-D kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyonÇocukların alması gereken flutikazon propiyonat dozu maksimum günde iki kez 100 mcg'dır.

4 yaş altındaki çocuklarda veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

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 pediyatrik 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.

Hastalığın kötüleşmesi

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 rahatlatıcı ilacın (kısa etkili bronkodilatörler) 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 progresif bir kötüleşmesi potansiyel anlamda hayatı tehdit edicidir 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. Gerekirse uygun tedaviye hemen başlanmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

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 ritim anomalisi; *diabetes mellitus*, tirotoksikoz, tedavi edilmemiş hipokalemisi veya düşük serum potasyum seviyesine eğilimi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hiperglisemi

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

Paradoksal bronkospazm

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, palpitasyon ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri raporlanmıştır, ancak bu yan etkiler geçicidir ve düzenli tedavi ile azalma eğilimi gösterir.

Sistemik kortikosteroid etkiler

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) (çocuklarda ve adolesanlarda inhale kortikosteroidlerin sistemik etkileri hakkında bilgi için aşağıdaki Pediatrik popülasyon alt başlığına bakınız). **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 minimize etmesi beklenir, ancak oral steroidlerden inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçiş yapan hastalarda adrenal yetmezlik riski önemli bir süre devam edebilir. 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, adrenal yanıt bozukluğu 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 artırabilir. 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 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.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşimler

Birlikte kullanılan sistemik ketokonazol, salmeterole sistemik maruziyeti önemli ölçüde artırır. Bu sistemik etkilerin görülme sıklığında bir artışa yol açabilir (örneğin; QTc aralığında uzama ve çarpıntı). Bu nedenle ketokonazol veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte tedavisinden, salmeterol tedavisinin sistemik yan etkileri potansiyel riski artışını geçmediği sürece kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Görsel rahatsızlık

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında görme bozuklukları rapor edilebilir. Eğer hastalarda sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla oluşmuş bulanık görme ya da diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse; katarakt, glokom veya santral seröz korioretinopati (SSKR) gibi olası nedenlerin değerlendirilmesi için hasta oftalmoloji uzmanına başvurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Yüksek doz flutikazon propiyonat (genel olarak ≥ 1000 mikrogram/gün) kullanan 16 yaşından küçük çocuklar ve 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 CYP3A4'ün aracılık ettiği yüksek sistemik klirens 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 CYP3A4 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 ölçekli bir çalışmada kısmen daha düşük potente sahip bir 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 ve kobisistat içeren ilaçlar gibi diğer potent CYP3A inhibitörleri ve eritromisin gibi orta

kuvvetli CYP3A inhibitörleriyle beraber kullanımının da sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Birlikte kullanımda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

Salmeterol

Potent CYP3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı gönüllüde 7 gün süreyle yürütülen bir ilaç etkileşim çalışmasında eşzamanlı sistemik ketokonazol (günde bir kez 400 mg) ve salmeterol (günde iki kez inhale 50 mikrogram) kullanımının plazma salmeterol maruziyetini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir (C_{maks} 1,4 kat, EAA 15 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

15 sağlıklı gönüllüde 6 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve eritromisin (oral yolla günde üç kez 500 mg) uygulanımı salmeterol maruziyetinde küçük ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artışa neden olmuştur (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

Gebe kadınlardaki verinin büyük bölümü (1000'den fazla gebe vakası) salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonat ile ilgili herhangi bir malformasyon veya fetoneonatal toksisite olmadığını göstermiştir. Hayvan çalışmaları, beta₂-adrenoreseptör agonistlerin ve glukokortikoidlerin uygulanmasından sonra üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

RESPIRO-D kullanımını ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

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

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.

RESPIRO-D, gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Salmeterol ve flutikazon propiyonat/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Çalışmalar, salmeterol ve flutikazon propiyonat ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüne geçtiği göstermiştir.

Emzirilen 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

İnsanlar için veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hayvanlar üzerindeki 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 bileşenin 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşağıdaki belirtileri 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

Seyrek⁴: Cushing sendromu, Cushingoid benzeri özellikleri, adrenal süpresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi³

Yaygın olmayan: Hiperglisemi⁴

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozuklukları

Seyrek: Psikomotor hiperaktivite ve iritabilite (çoğunlukla çocuklarda) dahil davranış değişiklikleri

Bilinmiyor: Depresyon, agresyon (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı¹

Yaygın olmayan: Tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt

Seyrek: Glokom⁴

Bilinmiyor: Bulanık görme⁴

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyon, 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:	Paradoksal bronkospazm ⁴

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 tanımlanması

Beta₂-agonist tedavisinin tremor, palpitasyon 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 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.

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 irritabilite 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 (TUFAM)'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

RESPIRO-D ile doz aşımına ilişkin klinik çalışmalardan elde edilmiş veri yoktur ancak her iki madde ile doz aşımına yönelik veriler aşağıda sunulmaktadır:

Salmeterol doz aşımının belirti ve semptomları baş dönmesi, sistolik kan basıncı, titreme, baş ağrısı ve taşikardidir. İlacın β agonist bileşeninin aşırı dozu nedeniyle RESPIRO-D tedavisinin bırakılması gerekiyorsa, uygun yerine koyma steroid tedavisi sağlanması düşünülmelidir. Ayrıca hipokalemi meydana gelebilir ve potasyum seviyeleri izlenmelidir.

Potasyum replasmanı düşünülmelidir.

Akut: Önerilenden yüksek flutikazon propiyonat dozlarının akut inhalasyonu adrenal fonksiyonunda geçici supresyona neden olabilir. Adrenal fonksiyonu plazma kortizol ölçümleri ile doğrulandığı gibi birkaç günde normale döndüğünden bu doz acil tedavi gerektirmemektedir.

İnhale flutikazon propiyonatın kronik aşırı dozu: Adrenal rezerv izlenmeli ve sistemik bir kortikosteroid ile tedavi gerekli olabilir. Stabilize edildiğinde, önerilen dozda inhale kortikosteroid ile devam edilebilir. Bkz. Bölüm 4.4: adrenal supresyon riski.

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 kortikosteroidler veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde, Antikolinergikler hariç

ATC Kodu: R03AK06

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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

Salmeterol

Salmeterol, reseptörün ekzo bölgesine bağlanan uzun bir yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir β_2 -adrenoseptör agonistidir.

Salmeterol kısa etkili konvansiyonel β_2 -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 güvenlilik

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun astım klinik çalışmaları

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

* *İyi kontrol altına alınmış* astım tek başına İKS'ye kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile daha hızlı şekilde elde edilmiştir. Bireysel olarak *iyi kontrol altına alınmış* haftaya ulaşmak için hastaların %50'sinin tedavi alma süresi salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyon grubunda 16 gün, tek başına inhale kortikosteroid grubunda 37 gündür. Daha önce steroid kullanmamış olan astmatik alt grupta, kişisel iyi kontrollü haftaya ulaşmak için gerekli süre salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyon tedavi grubunda 16 günken, inhale kortikosteroid tedavi grubunda 23 gündür.

Genel çalışma sonuçları şöyledir:

12 ayda *İyi kontrol altına alınmış (İK) ve **Tam olarak kontrol altına alınmamış(TK) astımlı hastaların oranı				
Çalışma öncesi tedavi	Salmeterol/FP		FP	
	İK	TK	İK	TK
İnhale kortikosteroid yok (tek başına kısa etkili beta-agonist)	%78	%50	%70	%40
Düşük doz inhale kortikosteroid (≤500 mikrogram BDP veya eşdeğeri/gün)	%75	%44	%60	%28
Orta doz inhale kortikosteroid (>500-1000 mikrogram BDP veya eşdeğeri/gün)	%62	%29	%47	%16
3 tedavi düzeyinde birleştirilmiş bulgular	%71	%41	%59	%28

* Yeterli düzeyde kontrol altına alınan astım; >1 semptom skoru ile ≤ 2 gün (semptom skoru 1, 'gün içinde bir kısa süreli semptom' şeklinde tanımlanır), ≤2 gün ve haftada ≤4 KEBA (kısa etkili beta agonist) kullanımı, ≥ %80 öngörülen sabah pik ekspiratuar akımı, gece uyanmalarının olmaması, alevlenmelerin olmaması ve tedavi değişikliği gerektiren yan

etkilerin olmaması

**Tam kontrol altına alınan astım; semptomların olmaması, KEBA kullanımının olmaması, \geq %80 öngörülen sabah pik ekspiratuar akışı, gece uyanmalarının olmaması, alevlenmelerin olmaması ve tedavi değişikliği gerektiren yan etkilerin olmaması

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

\geq 18 yaş persistan astımı olan 318 hastayı kapsayan çift-kör, randomize bir paralel grup çalışmasında, salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun iki hafta süre ile günde iki kere iki inhalasyon şeklinde (çift doz) uygulanmasının güvenilirlik 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), palpitasyon; 1 hastaya (<%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 kombinasyon dozunun iki katına çıkartılması düşünülüyorsa, beta-agonistle ilişkili advers olaylardaki küçük artış göz önünde bulundurulmalıdır.

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile KOAH çalışmaları

TORCH (TOWARDS A REVOLUTION IN COPD HEALTH, KOAH'TA DEVRİME DOĞRU), KOAH olan hastalarda, günde iki kere 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu günde iki kere 50 mikrogram salmeterol , günde iki kere 500 mikrogram flutikazon propiyonat (FP) veya plasebo ile tedavinin, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılmış 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatatör öncesi) FEV₁ değeri öngörülen normal değerlerin %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, çalışmadan çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın bütün hastalar için değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası, plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat için 3. yılda tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmadır.

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

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 3. yılda, salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile tedavi edilen olgularda sağkalımın artış eğilimi gösterdiği ancak bu artış istatistiksel olarak seviye $p \leq 0,05$ 'e ulaşmamıştır.

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 kombinasyonu için %4,7 olarak bulunmuştur.

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyon tedavisi; salmeterol, FP ve plasebo ile karşılaştırıldığında, yılda ortalama orta ila şiddetli alevlenme sayısı anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (ortalama oran salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyon 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; $p < 0,001$), salmeterol ile karşılaştırıldığında %12 (%95 GA: %5-%19, $p = 0,002$) ve FP ile karşılaştırıldığında %9 (%95 GA: %1-%16, $p = 0,024$) oranında azalmıştır. 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 kombinasyonu 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 kombinasyonu için %19,6 olarak saptanmıştır (plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu için risk oranı: 1,64, %95 GA: 1,33-2,01, $p<0,001$). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; primer olarak pnömoniyeye bağlı olduğuna karar verilen tedavi esnasındaki ölüm sayısı plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 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 kombinasyonu için %6,3; plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu için risk oranı: 1,22, %95 GA: 0,87-1,72, $p=0,248$).

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

SCO40043 ve SCO100250 çalışmaları, yıllık orta/ciddi alevlenmelerin oranı üzerindeki etkilerini karşılaştırılmak üzere FEV₁ değeri öngörülenin %50'sinden az olan ve alevlenme öyküsü bulunan KOAH hastalarında, 50/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu (Avrupa Birliği'nde KOAH tedavisi için lisanslı olmayan doz) ve 50 mikrogram salmeterolün kullanıldığı 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 ve bu dönemde, bütün hastalar, 52 hafta süre boyunca körlenmiş çalışma ilacını kullanmak üzere randomize edilmeden önce, KOAH farmakoterapisini standardize etmek ve hastalığı stabilize etmek üzere açık etiketli 50/250 salmeterol/FP kombinasyonu almışlardır. Hastalar, 50/250 mcg salmeterol/FP kombinasyonu (total ITT n=776) veya salmeterol (total ITT n=778) gruplarına 1:1 oranında randomize edilmiştir. Tedavisiz dönem öncesinde, hastalar 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 kombinasyonunun, oral beta₂ agonistlerinin ve teofilin preparatlarının kullanılmasına izin verilmemiştir. Oral kortikosteroidlere ve antibiyotiklere, kılavuzla uyumlu olarak kullanılması şartıyla KOAH alevlenmelerinin akut tedavisi için izin verilmiştir. Hastalar, çalışmalarda salbutamolü gerektiğinde kullanmışlardır.

Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/250 mcg kombinasyonu içeren tüm çalışmaların sonuçları, salmeterole göre anlamlı derecede daha düşük yıllık orta/ciddi alevlenme oranı ile sonuçlandığını göstermiştir (SCO40043: hasta başına yılda, sırası ile 1,06 ve 1,53, hız oranı 0,7, %95 GA: 0,58-0,83, $p<0,001$; SCO100250: hasta başına yılda, 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 sabah alevlenme oranı ve doz öncesi FEV₁), salmeterolle karşılaştırıldığında, salmeterol/flutikazon propiyonat 50/250 mcg kombinasyonunun anlamlı derecede lehine olduğu saptanmıştır. Advers olay profilleri salmeterolle karşılaştırıldığında, salmeterol/flutikazon propiyonat 50/250 mcg kombinasyon grubunda, daha yüksek pnömoni insidansı ve bilinen lokal yan etkiler (kandidiyazis ve disfoni) haricinde, benzer bulunmuştur. Pnömoni ile ilişkili olaylar, salmeterol/flutikazon propiyonat 50/250 mcg kombinasyon grubunda 55 hastada (%7) ve salmeterol grubunda 25 hastada (%3) bildirilmiştir. Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/250 mcg kombinasyon grubunda bildirilen pnömoni insidansı artışı, TORCH'da 50/500 mcg salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu tedavisi sonrası bildirilen insidans değerine benzer saptanmıştır.

Astım

Salmeterol Çok-Merkezli Astım Araştırma Çalışması (SMART)

Salmeterol, ABD'de; çok merkezli astım araştırma çalışması (SMART) yetişkin ve ergen bireylerde, olağan terapiye eklenen plaseboya kıyasla salmeterolün güvenliliğini değerlendiren 28 haftalık bir çalışmadır. Solunum ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit edici deneyimlerin toplamı birincil sonlanım noktası açısından önemli bir fark olmasına rağmen, çalışma salmeterol alan hastalarda astıma bağlı ölümlerde önemli bir artış göstermiştir (salmeterol ile tedavi edilen 13.176 hastadan 13'ü ölmüşken, plaseboda 13.179 hastadan 3'ü ölmüştür). Çalışma, eşzamanlı solunan kortikosteroid kullanımının etkisini değerlendirmek için tasarlanmamıştır ve gönüllülerin sadece %47'si temel olarak inhale glukokortikosteroid kullanımını bildirmiştir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonuna karşı flutikazon propiyonatın güvenliliği ve etkinliği

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile tek başına flutikazon propiyonat'ın güvenliliği ve etkinliğini karşılaştırmak için biri yetişkin ve ergen gönüllülerde (AUSTRI çalışması), diğeri 4-11 yaşlarında pediatrik gönüllülerde (VESTRI çalışması) olmak üzere iki tane çok merkezli 26 haftalık çalışma yürütülmüştür. Her iki çalışma için, kayıtlı gönüllüler; bir önceki yılda astıma bağlı hastaneye yatış veya astım alevlenmesi öyküsü olan orta ila şiddetli kalıcı astıma sahiptir. İki çalışmanın da primer hedefi tek başına İKS'ye (inhale kortikosteroid) (flutikazon propiyonat) kıyasla İKS tedavisine LABA (uzun etkili β agonist) eklenmesinin (salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu) astımla ilişkili olaylar (astımla ilişkili hastaneye yatış, endotrakeyal entübasyon ve ölüm) açısından noninferioriteyi değerlendirmektir. Çalışmanın ikincil hedefi ciddi astım alevlenmesi (astımın kötüye gitmesi nedeniyle en az 3 gün sistemik kortikosteroid kullanımına gerek olması veya sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren astım nedeni hastaneye veya acile yatış olarak tanımlanmıştır) açısından İKS+LABA'nın (salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu) tek başına İKS tedavisine (flutikazon propiyonat) üstünlüğünü değerlendirmektir.

Toplam 11.679 ve 6.208 hasta, randomize edilmiş ve sırasıyla; AUSTRI ve VESTRI denemelerinde tedavi edilmiştir. Birincil güvenlik bitim noktası için, her iki çalışmada da noninferiorite çalışmaları elde edilmiştir (aşağıdaki tabloya bakınız).

26 Haftalık AUSTRI ve VESTRI Denemelerinde Şiddetli Astımla İlgili Ciddi Olaylar

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-Flutikazon Propiyonat (n= 5.834)	Yalnız flutikazon propiyonat (n= 5.845)	Salmeterol-Flutikazon Propiyonat (n= 3.107)	Yalnız flutikazon propiyonat (n= 3.101)
Kompozit uç nokta (Astıma bağlı hastaneye kaldırma, endotrakeal entübasyon veya ölüm)	34 (% 0,6)	33 (% 0,6)	27(% 0,9)	21 (% 0,7)
Salmeterol-Flutikazon Propiyonat/ Flutikazon Propiyonat tehlike oranı (% 95 GA)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^a	
Ölüm	0	0	0	0
Astıma bağlı hastaneye kaldırma	34	33	27	21
Endotrakeal entübasyon	0	2	0	0

^a Göreceli riski 2'den az olmasıyla eğer %95 GA üst sonuçları hesaplanırsa, eşdeğerlik çalışmaları neticelendirilir.

^b Göreceli riski 2,675'den az olmasıyla eğer %95 GA üst sonuçları hesaplanırsa, eşdeğerlik çalışmaları neticelendirilir.

İkincil etkinlik sonlanım noktası için, her iki çalışmada da salmeterol-flutikazon propiyonata ilişkin olan flutikazon propiyonat ilk astım alevlenmesinin zamanında azaltılması görülmüştür, ancak sadece AUSTRI'nin istatistiki önemi bulunmuştur:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-Flutikazon Propiyonat (n= 5.834)	Yalnız flutikazon propiyonat (n= 5.845)	Salmeterol-Flutikazon Propiyonat (n= 3.107)	Yalnız flutikazon propiyonat (n= 3.101)
Astım alevlenmesi olan hastaların sayısı	480 (%8)	597 (%10)	265 (%9)	309 (%10)
Salmeterol-Flutikazon Propiyonat/ Flutikazon Propiyonat tehlike oranı (% 95 GA)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

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 çıkarılmasıyla eşit etkililikte bulunmuştur. Bu çalışma, alevlenmeler üzerindeki etkiyi araştırmak üzere tasarlanmamıştır.

4 ile 11 yaş arasındaki çocuklarda (n=257) yürütülen, salmeterol/flutikazon propiyonat 50/100 mcg kombinasyonu veya günde iki kere salmeterol (50 mcg) /flutikazon propiyonat (100 mcg) kombinasyonu ile tedavi edildiği 12 haftalık bir çalışmada, her iki tedavi grubunda, pik ekspiratuvar akım hızında %14 oranında artış ve semptom skoru ve kurtarıcı 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 tedavisi sırasında semptomatik olan 4 ile 11 yaş arasındaki çocuklarla (n=203) yürütülen 12 haftalık bir paralel grup çalışmasında, güvenilirlik primer hedef olmuştur. Çocuklara günde iki kere salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mcg) kombinasyonu veya tek başına flutikazon propiyonat (100 mcg) verilmiştir. Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu alan 2 çocuk ve flutikazon propiyonat alan 5 çocuk, astımın kötüleşmesi nedeni ile çalışmadan ayrılmıştır. 12 hafta sonrasında, her iki tedavi kolunda 24 saatlik üriner kortizol atılımı anormal olan çocuk saptanmamıştır. Çalışma kolları arasında güvenlik profili açısından başka fark saptanmamıştır.

Gebelik sırasında flutikazon propionat içeren astım ilacı

Majör konjenital malformasyon (MKM) riskini değerlendirmek için, Birleşik Krallık elektronik sağlık kayıtları kullanılarak birinci trimesterde tek başına inhale flutikazon propiyonat ve salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile flutikazon propiyonat içermeyen İKS maruziyetinin karşılaştırıldığı, gözlemsel retrospektif epidemiyolojik kohort çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmaya karşılaştırma amaçlı plasebo dahil edilmemiştir.

Astım kohortunda 5.362 ilk trimester İKS'ye maruz kalan gebeliklerin 131'inde major konjenital malformasyon (MKM) riski tespit edilmiştir; 1612'si (%30) flutikazon propiyonat veya salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonuna maruz kalmıştır ve 42'sinde major malformasyon riski tespit edilmiştir. 1. yılda flutikazon propiyonat ile flutikazon propiyonat olmayan İKS maruziyeti karşılaştırıldığında kadınlarda tanı konulmuş MKM'ler için ayarlanmış olasılık oranı orta şiddette astımlılarda 1,1 (%95 GA: 0,5 – 2,3) ve şiddetli astımlılarda 1,2 (%95 GA: 0,7 – 2) olmuştur. İlk trimesterde tek başına flutikazon propiyonat ile salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyon maruziyeti karşılaştırıldığında MKM riskinde farklılık görülmemiştir. Astım şiddet basamaklarında mutlak MKM riskleri flutikazon propiyonat maruziyeti olan 100 gebelikte 2 ila 2,9 arasında değişmektedir. Bu da Klinik Uygulama Araştırma Veritabanında astım tedavisine maruziyeti olmayan 15.840 gebelikte yürütülen çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırılabilir olmuştur (100 gebelikte 2,8 MKM).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

Salmeterol

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 pikogram/ml veya daha az) plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zor olduğundan salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı veriler bulunmaktadır.

Emilim:

Veri bulunmamaktadır.

Dağılım:

Veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Flutikazon propiyonat

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde inhalasyon yoluyla alınan tek doz flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5-11'i arasında değişmektedir. 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 maruziyet arasında doğrusal artış olur.

Dağılım:

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.

Plazma protein bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonat başlıca sitokrom P450 enzimi CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asite metabolize edilir.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonat sistemik dolaşımdan çok hızlı elimine edilmektedir. Flutikazon propiyonatın renal klirensi önemsiz düzeydedir. Dozun %5'inden daha azı idrarda temelde metabolitler olarak atılmaktadır. Dozun büyük bir bölümü feçeste metabolitler ve değişmemiş olarak atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Çocuklar ve adolesan/yetişkin popülasyonlarında salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonuna 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 mcg) kuru toz inhaler komb. 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 mcg) kuru toz inhaler komb. 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 25/50 mcg kombinasyon tedavisi (spacer ile birlikte veya spacer olmadan günde 2 inhalasyon) veya salmeterol/flutikazon propiyonat 50/100 mcg kuru toz inhaler kombinasyon (günde 2 kez, 1 inhalasyon) tedavisinin etkisi, orta dereceli astımı olan 4 ila 11 yaş arasındaki 31 çocukta değerlendirilmiştir. Salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler kombinasyonu, spacer ile birlikte

salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler kombinasyonu ve salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu için salmeterol sistemik maruziyeti benzer olmuştur (sırasıyla 126 pikogram sa/mL [%95 GA: 70, 255]; 103 pikogram sa/mL [%95 GA: 54, 200] ve 110 pikogram sa/mL [%95 GA: 55, 219]). Flutikazon propiyonat için sistemik maruziyet, spacer ile birlikte salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler kombinasyonu (107 pikogram sa/mL [%95 GA: 45,7, 252,2]) ve salmeterol/flutikazon propiyonat kuru toz inhaler kombinasyonu (138 pikogram sa/mL [%95 GA: 69,3, 273,2]) arasında benzer bulunmuş, ancak salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler kombinasyonu için daha azdır (24 pikogram sa/mL [%95 GA: 9,6, 60,2]).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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. Birlikte uygulanımı takiben bilinen glukokortikoid kaynaklı anomalilerle ilişkilendirilen dozlarda sıçanlarda artan transpoze umbilikal arter ve ossipital kemikte eksik osifikasyon insidansı tespit edilmiştir. Salmeterol ksinafoat veya flutikazon propionat genetik toksisite potansiyeli göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (İnhalac 230) (sığır sütünden üretilir)

Laktoz monohidrat (Laktohale 300) (sığır sütünden 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 sağlama 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 Yönetmelik ”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