

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESPIRO 25 mcg/125 mcg inhalasyon için süspansiyon içeren aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her püskürtmede;

25 mikrogram salmeterol'e eşdeğer 36,3 mikrogram salmeterol ksinafoat

125 mikrogram flutikazon propiyonat

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon, süspansiyon.

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 inhaler sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

Hastalara semptomların görülmediği zamanlar da dahil olmak üzere RESPIRO'nun optimum yarar sağlamak üzere günlük olarak kullanılması gerektiği yönünde bilgi verilmelidir.

Hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli, aldıkları RESPIRO dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı ve doz sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir. Doz, belirtileri etkili olarak kontrol eden en düşük doza ayarlanmalıdır. Günde iki kez uygulanan en düşük kombinasyon dozajıyla semptomların kontrolü sağlandığında, bir sonraki adımda inhale kortikosteroidin tek başına kullanımı test edilmelidir.

Alternatif olarak, uzun süre etkili beta 2 agonistlerinin kullanılması gereken hastalar, reçete eden hekimin görüşüne göre hastalık kontrolünü sağlamakta yeterli olacağı düşünülüyorsa günde bir kez RESPIRO alacak şekilde de titre edilebilirler. 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.

Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikozan propiyonat dozu içeren RESPIRO verilmelidir.

Not: 25 mikrogram/ 50 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat dozu şiddetli astımı olan erişkinlerde ve çocuklarda kullanıma uygun değildir. Reçete eden hekim astımlı hastalarda flutikazon propiyonatın mikrogram cinsinden günlük dozun yaklaşık yarısı kadar dozda diğer inhale steroidler kadar etkin olduğunun bilincinde olmalıdırlar. Örneğin, 100 mikrogram flutikazon propiyonat yaklaşık 200 mikrogram beklometazon dipropiyonata (CFC içeren) veya budesonide eşdeğerdir. Bireysel olarak bir hastada önerilen rejimin dışında dozajların gerekmesi durumunda, uygun beta agonisti ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

Tavsiye edilen dozlar:

Astım

Erişkinler ve 12 yaş ve üstündeki adolesanlar:

Günde iki kez iki inhalasyon halinde 25 mikrogram salmeterol ve 50 mikrogram flutikazon propiyonat.

Veya günde iki kez iki inhalasyon halinde 25 mikrogram salmeterol ve 125 mikrogram flutikazon propiyonat

Veya günde iki kez iki inhalasyon halinde 25 mikrogram salmeterol ve 250 mikrogram flutikazon propiyonat.

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 denemesi başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir. Bu durumlarda, önerilen başlangıç dozu günde iki kez iki inhalasyon olarak 25 mikrogram salmeterol ve 50 mikrogram 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'nun hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. 25 mikrogram /50 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat dozları, şiddetli astımı olan çocuklarda ve erişkinlerde kullanıma uygun değildir; şiddetli astım hastalarında herhangi bir sabit kombinasyonun kullanılmasından önce uygun inhale kortikosteroid dozunun gösterilmesi önemlidir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

Yetişkinler:

Yetişkin hastalar için tavsiye edilen doz günde 2 kez 2 inhalasyon 25/125 mikrogram – 25/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonattır. Günde iki kez alınan 50/500 mikrogramlık maksimum salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir. (bkz. Bölüm 5.1).

Kullanımı:

Hastalara inhaleleri nasıl kullanacakları ve bakımını nasıl yapacakları konusunda bilgi verilmeli ve inhale ilacın akciğerlere optimum dağıtımını sağlamak üzere kullanım teknikleri kontrol edilmelidir. Hasta inhaleleri kullanmada sıkıntı yaşarsa bir spacer cihazı kullanabilir. Spacer cihazlarının değiştirilmesi akciğerlere giden doz miktarında değişiklik meydana getirebileceğinden hastalar aynı tip spacer cihazını kullanmaya devam etmelidirler.

Bir spacer cihazı kullanılmaya başlandığında veya cihaz değiştirildiğinde daima tekrar en düşük doz titrasyonu gerçekleştirilmelidir.

Uygulama şekli:

RESPIRO sadece inhalasyon şeklinde kullanıma yöneliktir.

Hastalara inhalelerini doğru şekilde kullanmaları için bilgi verilmelidir. İnhalasyon sırasında, hastanın tercihen ayakta veya dik oturur konumda olması gerekir. İnhaler dikey şekilde kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RESPIRO kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

4-12 yaş arası çocuklarda:

Günde iki kez iki inhalasyon halinde 25 mikrogram salmeterol ve 50 mikrogram flutikazon propiyonat.

Çocuklarda RESPIRO inhaleleri ile verilen maksimum onaylı flutikazon propiyonat dozu günde iki kez 100 mikrogram'dır.

4 yaşından küçük çocuklarda RESPIRO inhaleleri kullanımına ilişkin veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

RESPIRO etkin madde veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Astım tedavisinde normalde kademeli bir program izlenmeli ve hasta yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.
- RESPIRO hafif astım tedavisi için önerilmez.
- RESPIRO hızlı ve kısa etkili bir bronkodilatörün gerektiği akut astım semptomlarının tedavisinde kullanılmamalıdır. Hastalara her zaman bir akut astım atağı durumunda

semptomların hafifletilmesinde kullanılmak üzere ilaçlarını yanlarında bulundurmaları söylenmelidir.

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

– RESPIRO ile tedavi sırasında ciddi astım kaynaklı yan etkiler ve alevlenmeler meydana gelebilir. RESPIRO tedavisine başlandıktan sonra astım semptomları kontrol edilmezse veya kötüleşirse hastalara tedaviye devam etmeleri ancak doktorlarına danışmaları gerektiği söylenmelidir.

– 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.

– Astım semptomlarının hafifletilmesi için kısa etkili bronkodilatörlerin artan kullanımı astım kontrolünün kötüleştiğini göstermektedir ve hasta bir hekim tarafından incelenmelidir.

– Astım kontrolündeki ani ve progresif bir kötüleşme potansiyel anlamda yaşamı tehdit edicidir ve hastalar acil tıbbi yardım almalıdır. Kortikosteroid tedavisi dozunun artırılması düşünülmelidir. Hasta ayrıca mevcut RESPIRO dozunun yeterli astım kontrolü sağlayamadığı durumlarda tıbbi açıdan incelenmelidir. Ek kortikosteroid tedavilerinin kullanımı düşünülmelidir.

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

– Astım semptomları kontrol edildiğinde RESPIRO dozunun kademeli şekilde azaltılması düşünülmelidir. Tedavi dozu azaltılırken hastaların düzenli şekilde incelenmesi önemlidir. RESPIRO'nun en düşük etkin dozu kullanılmalıdır. RESPIRO ile tedavi aniden kesilmemelidir.

– Tüm inhale ilaç içeren kortikosteroidlerde olduğu gibi RESPIRO pulmoner tüberkülozlu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

– Seyrek şekilde RESPIRO yüksek terapötik dozlarda kardiyak aritmi (örn, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol ve atrial fibrillasyon) ve serum potasyumda hafif geçici bir düşmeye neden olabilir. Bu nedenle RESPIRO şiddetli kardiyovasküler bozukluk, kalp ritim anomalileri, diabetes mellitus, tirotoksikoz, düzeltilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum düzeylerine eğilimli olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

– Seyrek şekilde kan glukoz düzeylerinde artışlar bildirilmiş olup Diabetes mellitus öyküsü olan hastalara bu ilaç reçete edilirken bu dikkate alınmalıdır.

– Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi dozlamadan sonra hırıltıda hızlı bir artışla paradoksikal bronkospazm meydana gelebilir. RESPIRO derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerektiğinde alternatif tedaviye başlanmalıdır.

– Özellikle adrenal fonksiyonun önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle bozulduğunun düşünülmesi için herhangi bir gerekçe mevcutsa hastalar RESPIRO tedavisine geçirilirken dikkatli olunmalıdır.

– Özellikle uzun süreli periyotlarda önerilenden yüksek dozlarda olmak üzere tüm inhale kortikosteroid ilaçlarla sistemik etkiler meydana gelebilir. Bu etkiler oral kortikosteroidlere kıyasla çok daha seyrek meydana gelmektedir. Olası sistemik etkiler Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikleri, adrenal süpresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu, katarakt ve glokomu içermektedir. Bu nedenle hastaların

düzenli şekilde incelenmesi ve inhale kortikosteroid dozunun astımın etkinlik kontrolünün sürdürüldüğü en düşük doza indirilmesi önemlidir.

– İn hale kortikosteroidlerin yüksek dozlarıyla hastalarda uzun süreli tedavi adrenal süpresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. Yüksek flutikazon dozu (tipik olarak ≥ 1000 mcg/gün) kullanan çocuklar ve <16 yaşındaki adolesanlar özellikle riskli olabilir. Çok seyrek vakalarda ayrıca 500 ila <1000 mcg arasındaki flutikazon propiyonat dozlarıyla adrenal süpresyon ve akut adrenal kriz tanımlanmıştır. Akut adrenal krizi tetikleme potansiyeli olan durumlar travma, cerrahi, enfeksiyon veya dozdaki herhangi bir hızlı azalmayı içermektedir. Görülen semptomlar tipik olarak belirsizdir ve anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, azalan bilinç düzeyi, hipoglisemi ve nöbetleri içerebilir. Stres veya elektif cerrahi periyotlarında ek sistemik kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir.

– Salmeterol ve flutikazon propiyonatın sistemik emilimi büyük ölçüde akciğerlerde gerçekleşmektedir. Bir ölçülü doz inhaler ile bir spacer cihazının kullanımı akciğerlere ilaç salıverilmesini arttırabildiğinden bunun sistemik yan etki riskinde bir artışa neden olma potansiyeli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

– İn hale flutikazon propiyonat tedavisinin yararları oral steroid ihtiyacını minimize edecektir ancak oral steroidlerden bu ilaçla tedaviye geçirilen hastalarda uzun bir süre adrenal rezervde azalma riski devam edebilir. Daha önce yüksek doz acil kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyan hastalar da riskli olabilir. Strese neden olması muhtemel acil ve elektif durumlarda daima rezidüel yetmezlik olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Adrenal yetmezlik boyutu elektif prosedürlerden önce uzman önerisi gerektirebilir. Ritonavir plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu ciddi şekilde artırabilir. Bu nedenle, hasta için potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden daha yüksek olmadığı sürece eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Ayrıca flutikazon propiyonat ile diğer potent CYP3A inhibitörleri birlikte kullanıldığında sistemik yan etki riski artmaktadır.

– Plaseboya kıyasla RESPIRO alan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) bulunan hastalarda 3 yıllık bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle pnömoni ve bronşit) daha sık bildirilmiştir. Üç yıllık KOAH çalışmasında yaşlı hastalar, daha düşük vücut kitle endeksi olan ($< 25\text{kg/m}^2$) hastalar ve çok şiddetli hastalığı (FEV1 beklenenin $< \%30$ 'u) bulunan hastalarda tedaviden bağımsız şekilde pnömoni gelişme riski en yüksek düzeydedir. Bu enfeksiyonların klinik özellikleri ve alevlenme sıklıkla aynı anda meydana geldiğinden hekimler KOAH hastalarında pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası gelişimi konusunda dikkatli olmalıdır. Şiddetli KOAH bulunan hastada pnömoni gelişirse RESPIRO ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

– 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 kanıtlan 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.

- Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.
- Büyük ölçekli bir klinik çalışmada (Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması – SMART) veriler Afro-Amerikalı hastalarda, plaseboya kıyasla salmeterol kullanımı sırasında solunum ile ilişkili ciddi olay veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmüştür. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle siyah Afrikalı veya Afro-Karayip kökenli hastalara, RESPIRO tedavisi sırasında astım semptomları kontrol edilmezse veya kötüleşirse tedaviye devam etmeleri gerektiği, ancak doktorlarına danışmaları gerektiği söylenmelidir.
- Eşzamanlı sistemik ketokonazol kullanımı salmeterol maruziyetini anlamlı şekilde artırmaktadır. Bu sistemik etki insidansında (örn, QTC aralığında uzama ve palpasyonlar) bir artışa neden olabilir. Dolayısıyla, salmeterol tedavisinin yararları potansiyel anlamda artan sistemik yan etki riskinden daha fazla olmadığı sürece ketokonazol veya diğer potent CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.
- İnhal kortikosteroid ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altında almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Selektif ve selektif olmayan beta blokerler kullanımları için güçlü gerekçeler olmadığı sürece astım hastalarında kullanılmamalıdır.

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

Flutikazon Propiyonat

Normal şartlar altında, bağırsak ve karaciğerde sitokrom P450 3A4 enziminin aracılık ettiği yoğun ilk geçiş metabolizması ve yüksek sistemik klirens nedeniyle inhale dozlamadan sonra flutikazon propiyonatın düşük plazma konsantrasyonları elde edilmektedir. Bu nedenle flutikazon propiyonat aracılı klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri muhtemel değildir.

Sağlıklı deneklerde intranasal flutikazon propiyonat ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, günde iki kez ritonavir (oldukça potent bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü) 100 mg dozu flutikazon propiyonat plazma konsantrasyonlarını yüzlerce kat artırmış ve serum kortizol konsantrasyonlarının belirgin şekilde azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşime ilişkin bilgiler inhale flutikazon propiyonat için mevcut değildir ancak flutikazon propiyonat plazma düzeyinde belirgin bir artış beklenmektedir. Cushing sendromu ve adrenal süpresyon vakaları bildirilmiştir. Yararları, artan sistemik kortikosteroid yan etkiler riskinden daha yüksek olmadığı sürece bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada daha düşük potense sahip bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazol tek inhalasyondan sonra flutikazon propiyonat maruziyetini %150 artırmıştır. Bu etki tek başına flutikazon propiyonata kıyasla plazma kortizol düzeyinde daha fazla düşüşe neden olmuştur. İtrakonazol gibi diğer potent CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin de sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir. Dikkatli olunması ve bu ilaçlarla uzun süreli tedaviden mümkünse kaçınılması önerilmektedir.

Salmeterol

Potent CYP3A4 inhibitörleri 15 sağlıklı denekte 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanımı plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1,4 kat ve EAA 15 kat). Bu etki tek başına salmeterol ve ketokonazol tedavisine kıyasla salmeterol tedavisinin diğer sistemik yan etki insidansında (örn, QTc aralığında uzama ve palpasyonlar) bir artışa neden olabilir.

Kan basıncı, kalp hızı, kan glukoz ve kan potasyum düzeylerinde klinik açıdan anlamlı etkiler görülmemiştir. Ketokonazol ile birlikte uygulanımı salmeterol eliminasyon yarı ömrünü veya tekrarlı dozlarla salmeterol birikimini artırmamıştır.

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 düzeyde CYP 3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı denekte 6 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve eritromisin (oral yolla günde bir kez 500 mg) uygulanımı salmeterol maruziyetinde küçük ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1,4 kat ve EAA 1,2 kat). Eritromisinin birlikte uygulanımı herhangi bir ciddi yan etki ile ilişkilendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

İnhale kortikosteroid ile uzun süreli tedavi gören çocukların boyunun düzenli şekilde izlenmesi önerilmektedir. İnhale kortikosteroid dozu, astımın etkinlik kontrolünün sürdürüldüğü en düşük doza indirilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RESPIRO İnhaler'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelikte kullanım ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Tek ilaç veya kombinasyon halindeki ilaçlarla hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, güçlü bir beta 2 adrenoreseptör agonistinin ve glukokortikosteroidin aşırı sistemik maruziyet seviyelerinde beklenen fetal etkilerini açığa çıkarmıştır.

İlaç kullanımı ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir. Bu sınıftaki ilaçlarla ilgili geniş klinik deneyim, etkilerinin terapötik dozlarla ilişkili olduğuna dair bir kanıt ortaya koymamıştır. Ne salmeterol ksinafoatın ne de flutikazon propiyonatın genetik toksisite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonatın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili deneyimler yetersizdir. Emzirme döneminde tercihen kullanılmamalıdır. Salmeterol süte geçer. Terapötik dozlarda inhale edilen salmeterol ve flutikazon propiyonatın plazma düzeyleri çok düşüktür ve buna bağlı olarak anne sütündeki konsantrasyonların düşük olması muhtemeldir. Bu, sütünde düşük ilaç konsantrasyonları ölçülen emziren hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Ancak her iki ilacın farmakolojisi herhangi bir etkisi olmayacağını göstermektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

RESPIRO salmeterol ve flutikazon propiyonat içerdiğinden bileşiklerden her biriyle ilişkilendirilen tipte ve şiddette yan etkiler beklenebilir. İki bileşiğin eşzamanlı uygulanmasını takiben ek yan etki insidansı söz konusu değildir. Salmeterol/flutikazon propiyonat ile ilişkilendirilen yan etkiler aşağıda organ sistemi sınıfına ve görülme sıklığına göre liste halinde sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

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).

Çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan olaylar klinik çalışma verilerinden elde edilmiştir. Plasebo insidansı dikkate alınmamıştır. Çok seyrek olaylar pazarlama sonrası spontan verilerden elde edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Ağız ve boğazda kandidiyazis, pnömoni (KOAH'lı hastalarda), bronşit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kütanöz duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Anjiyoödem (temelde yüzde ve orofarinksde ödem), solunum semptomları (dispne ve/veya bronkospazm), anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikleri, adrenal süpresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu, katarakt, glokom

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Anksiyete, uyku bozuklukları ve hiperaktivite ve iritabilite (temelde çocuklarda) dahil davranış değişiklikleri

Bilinmiyor: Depresyon, huzursuzluk (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Tremor

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyon

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Kardiyak aritmi (atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistol dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit

Çok seyrek: Paradoksikal bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, travmatik kırıklar

Çok seyrek: Artralji, miyalji

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

RESPIRO 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 tremor, baş ağrısı ve taşikardidir. Tercih edilen antidotlar bronkospazm öyküsü olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılması gereken kardiyoselektif beta bloker maddelerdir. RESPIRO tedavisi ilacın beta agonist bileşeni nedeniyle kesilirse uygun replasman steroid tedavisinin sağlanması düşünülmelidir. Buna ek olarak hipokalemi meydana gelebilir ve potasyum replasmanı düşünülmelidir.

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

Adrenal rezervin izlenmesi gerekli olabilir. Flutikazon propiyonat ile doz aşımı vakalarında semptom kontrolü için uygun dozda RESPIRO tedavisine yine de devam edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Selektif Beta-2-adrenerjik reseptör agonistleri (inhale)

Kortikosteroidler (inhale)

ATC kodu: R03AK06

Salmeterol /flutikazon propiyonat astım klinik çalışmaları

Uzun süreli astımlı 3416 erişkin ve adolesanda 12 aylık bir çalışmada (Optimal Astım Kontrolünün Sağlanması, OAKS) astım tedavisi hedeflerinin erişilebilir olup olmadığının belirlenmesi için tek başına inhale kortikosteroidlere (Flutikazon Propiyonat) ile Salmeterol /flutikazon propiyonat' ın etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu **Toplam kontrol sağlanana veya çalışma ilacının en yüksek dozuna erişilene kadar 12 haftada bir artırılmıştır. OAKS Salmeterol /flutikazon propiyonat verilen daha fazla hastada tek başına inhale kortikosteroid IKS verilen hastalara kıyasla astım kontrolü sağlandığı ve bu kontrolün daha düşük kortikosteroid dozunda elde edildiğini göstermiştir.

İyi kontrol altına alınmış astım tek başına IKS'ye kıyasla Salmeterol /flutikazon propiyonat ile daha hızlı şekilde elde edilmiştir. İlk bireysel iyi kontrol altına alınmış haftanın elde edilmesi için deneklerin %50'sindeki tedavi süresi Salmeterol /flutikazon propiyonat için 16 gün ve IKS grubunda 37 gündü. Daha önce steroid tedavisi görmeyen bir hasta alt grubunda bireysel iyi kontrol altına alınmış haftaya kadar geçen süre Salmeterol /flutikazon propiyonat ile 16 gün olurken IKS ile 23 gündü.

Genel çalışma bulguları aşağıdakileri göstermiştir:

12 Ayda *İyi Kontrol Altına Alınmış (WC) ve **Tam Olarak Kontrol Altına Alınmamış (TC) Astım Sağlanan Hastaların Oranı				
Çalışma Öncesi Tedavi	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
IKS yok (tek başına kısa etki süreli)	%78	%50	%70	%40

beta agonisti KESBA)				
Düşük doz IKS (≤ 500mcg beklometazon dipropiyonat (BDP) veya eşdeğer/gün)	%75	%44	%60	%28
Orta doz IKS (>500-1000mcg dipropiyonat BDP veya eşdeğer/gün)	%62	%29	%47	%16
3 tedavi düzeyinde birleştirilmiş bulgular	%71	%41	%59	%28

*İyi kontrol altına alınmış astım; ara sıra semptom görülmesi veya KESBA kullanımı veya beklenen akciğer fonksiyonunun %80'inden azı veya gece uyanmaları görülmemesi, alevlenme ve tedavide bir değişikliği gerektiren yan etkiler yok.

**Toplam astım kontrolü; semptom yok, KESBA kullanımı yok, beklenen akciğer fonksiyonunun ≥%80'i veya gece uyanmaları yok, alevlenme ve tedavide bir değişikliği gerektiren yan etkiler yok.

Bu çalışmadaki bulgular günde iki kez Salmeterol/Flutikazon 50/100 mikrogram dozunun, hızlı astım kontrolünün gerekli olduğu düşünülen orta şiddette dirençli astım hastalarında ilk idame tedavisi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

≥18 yaşındaki dirençli astım hastası 318 kişide yapılan bir çift kör, randomize, paralel gruplu çalışmada iki haftalık sürede günde iki kez iki inhalasyonla (çift doz) Salmeterol /flutikazon propiyonat kullanımının güvenilirlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışma 14 güne kadar her Salmeterol /flutikazon propiyonat dozu inhalasyonunun iki katına çıkarılmasının günde iki kez tek inhalasyona kıyasla beta agonist ile ilişkili yan etkilerde küçük bir artışa (tremor; 0'a karşı 1 hasta [%1], palpasyon; 1 hastaya [<%1] karşı 6 [%3], kas krampları; 1 [<%1] hastaya karşı 6 [%3]) ve inhale kortikosteroid ile ilişkili yan etkilerde benzer bir insidansa neden olduğunu göstermiştir (örn, oral kandidiyazis; 16 hastaya [%8] karşı 6 [%6], ses kısıklığı; 4 hastaya [%2] karşı 2 [%2]). Salmeterol /flutikazon propiyonat dozunun ek kısa süreli (14 güne kadar) inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulan erişkin hastalarda iki katına çıkarılması düşünülürse beta agonist ile ilişkili yan etkilerdeki küçük artış dikkate alınmalıdır.

Çok Merkezli Salmeterol Astım Araştırma Çalışması (SMART)

SMART çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu 28 haftalık bir çalışma olup ABD'de yapılan hastanın normal astım tedavisinde ek olarak 13.176 hastanın salmeterol (günde iki kez 50mcg) ve 13.179 hastanın plasebo grubuna atandığı bir çalışmaydı. ≥12 yaşında olan, astım tanısı konulan ve astım ilacı kullanmakta olan (ancak bir UESBA değil) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya girişte başlangıçta IKS kullanımı kaydedilmiş ancak çalışmada buna gerek duyulmamıştır. SMART çalışmasında primer sonlanma noktasında solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısıydı.

SMART Çalışmasındaki Temel Bulgular: Primer Sonlanma Noktası

Hasta grubu	Primer sonlanma olayı		Bağlı Risk (%95 güven aralığı)
	sayısı/hasta sayısı		
	salmeterol	plasebo	
Tüm 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-Amerikalı hastalar	20/2.366	5/2.319	4,1 (1,54, 10,9)

(Koyu karakterle yazılan risk %95 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.)

SMART Çalışmasında Başlangıçta İnhale Steroidlerle İlişkili Temel Bulgular: Sekonder Sonlanma Noktaları

	Sekonder sonlanma olayı		Bağlı Risk (%95 güven aralığı)
	sayısı/hasta sayısı		
	Salmeterol	Plasebo	
Solunum ile ilişkili mortalite			
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)
Kombine astım kaynaklı mortalite veya yaşamı tehdit eden deneyim			
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)
Astım ile ilişkili mortalite			
İnhale steroid kullanan hastalar	4/6127	3/6138	1,35 (0,3, 6,04)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	9/7049	0/7041	*

(*=plasebo grubunda hiç olay bulunmadığından hesaplanamamıştır. Koyu rakamla yazılan risk %95 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Yukarıdaki tablodaki sekonder sonlanma noktaları tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılığa erişmiştir). Kombine tüm nedenlere bağlı mortalite veya yaşamı tehdit edici deneyim, tüm nedenlere bağlı mortalite veya tüm nedenlere bağlı hastaneye yatma sekonder sonlanma noktaları tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir.

KOAH

Kısa etkili beta2-agonistlerine % 10 reversibilite kısıtlaması olmayan semptomatik KOAH hastaları:

Altı ay boyunca yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/250 mikrogram ve 50/500 mikrogram'lık Salmeterol /flutikazon propiyonat'ın düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu hızlı ve anlamlı derecede düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda hastaların sağlık durumunda da anlamlı derecede düzelme olmuştur.

Kısa etkili beta2-agonistlerine % 10'dan daha az reversibilite gösteren semptomatik KOAH hastaları:

6 ve 12 ay boyunca yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/500 mikrogram Salmeterol /flutikazon propiyonat'ın düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu hızlı ve anlamlı derecede düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. 12 aylık periyod boyunca KOAH alevlenme riski ve ilave oral kortikosteroid ihtiyacı anlamlı derecede azalmıştır. Aynı zamanda hastaların sağlık durumunda da anlamlı derecede düzelme olmuştur.

Salmeterol /flutikazon propiyonat 50/500 mikrogram hem tedavi sırasında sigara içen, hem de sigarayı bırakmış hastalarda akciğer fonksiyonunu ve sağlık durumunu düzeltmede ve KOAH alevlenme riskini azaltmada etkili bulunmuştur.

TORCH çalışması (TOWARDS A REVOLUTION IN COPD HEALTH; KOAH'TA DEVRİME DOĞRU):

TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram Salmeterol /flutikazon propiyonat Diskus/inhaleler, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol Diskus/inhaleler, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat) Diskus/inhaleler veya plasebo ile yapılan tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatatörden önce) FEV1'i beklenen normal değerlerin % 60'ından az olan orta-şiddetli ve şiddetli KOAH hastaları çift-kör tedavi almaya randomize edilmiştir. Çalışma boyunca, diğer inhale kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler ve uzun süre sistemik kortikosteroidler dışında, her zamanki KOAH tedavilerini almalarına izin verilmiştir. Üç yıllık hayatta kalma durumu, çalışmadan çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın hastaların tümü için tespit edilmiştir. Başlıca sonlanma noktası, plaseboya kıyasla Salmeterol /flutikazon propiyonat için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır. (Tablo 1)

Tablo 1

	Plasebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol /flutikazon propiyonat 50/500 N = 1533
3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm				
Ölüm sayısı (%)	231 (% 15,2)	205 (% 13,5)	246 (% 16)	193 (% 12,6)
Plaseboya karşı risk oranı (GA) p değeri	Geçerli değil	0,879 (0,73, 1,06) 0,18	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1) 0,0521
Risk oranı, komponentlerine karşı Salmeterol /flutikazon	Geçerli değil	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	Geçerli değil

propiyonat 50/500 (GA) p değeri		0,481	0,007	
---------------------------------------	--	-------	-------	--

1. birincil etkinlik karşılaştırılması üzerinde yapılmış 2 ara analizde sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış P değeri,

Salmeterol /flutikazon propiyonat, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskini % 17,5 oranında azaltmıştır (Risk Oranı 0,825 (% 95 GA 0,68, 1,00, p = 0,052; tümü ara analizler için ayarlanmıştır). Plaseboya kıyasla, üç yıllık süre içinde herhangi bir zamanda herhangi bir nedenden dolayı şekillenen ölümlerde, salmeterol ile % 12 azalma (p = 0,180) ve FP ile % 6 artış (p = 0,525) olmuştur. (Tablo 1)

Cox'un Orantısal Risk modelinin kullanıldığı destekleyici bir analiz, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskinde % 19 azalma gösteren Salmeterol /flutikazon propiyonat için 0,811'lik (% 95 GA 0,670, 0,982, p = 0,031) bir risk oranı olduğunu göstermiştir. Model önemli faktörler (sigara içme durumu, yaş, cinsiyet, bölge, başlangıç FEV1 ve Vücut Kitle İndeksi) için ayarlanmıştır. Tedavi etkilerinin bu faktörlere göre değiştiğine dair kanıt yoktur. (Tablo 1)

Üç yıl içinde KOAH'a bağlı nedenlerden dolayı ölen hastaların yüzdesi plasebo için % 6, salmeterol için % 6,1, FP için % 6,9 ve Salmeterol /flutikazon propiyonat için % 4,7'dir. (Tablo 1)

Plaseboya kıyasla Salmeterol /flutikazon propiyonat, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ve % 31 arasında; p < 0,001) oranında azaltmıştır. Salmeterol /flutikazon propiyonat alevlenme oranını, salmeterol ile karşılaştırıldığında % 12 (% 95 GA: % 5 ve % 19 arasında; p = 0,002), FP ile karşılaştırıldığında da % 9 (% 95 GA: % 1 ve % 16 arasında; p = 0,024) oranında azaltmıştır. Plaseboya kıyasla salmeterol ve FP alevlenme oranını anlamlı derecede sırasıyla % 15 (% 95 GA: % 7 ve % 22 arasında; p < 0,001) ve % 18 (% 95 GA: % 11 ve % 24 arasında; p < 0,001) oranında azaltmıştır.

St George Solunum Anketi (SGSA) ile ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, plaseboya kıyasla tüm aktif tedavi yöntemleri ile düzelmiştir. Üç yıl boyunca Salmeterol /flutikazon propiyonat ile sağlanan ortalama düzelme plaseboya kıyasla - 3,1 birim (% 95 GA: - 4,1 ve - 2,1 arasında; p < 0,001), salmeterole kıyasla - 2,2 birim (p < 0,001) ve FP'ye kıyasla - 1,2 birimdir (p = 0,017).

Üç yıllık tedavi süresi boyunca, FEV1 değerleri Salmeterol /flutikazon propiyonat ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (3 yıl boyunca ortalama fark 92 ml, % 95 GA: 75 - 108 ml; p < 0,001). FEV1'i düzeltmede Salmeterol /flutikazon propiyonat salmeterolden veya FP'den daha etkilidir (salmeterol için ortalama fark 50 ml, p < 0,001 ve FP için 44 mL'dir, p < 0,001).

Advers olay olarak bildirilen pnömoninin 3 yıllık tahmini olasılığı plasebo için % 12,3, salmeterol için % 13,3, FP için % 18,3 ve Salmeterol /flutikazon propiyonat için % 19,6'dır (Salmeterol /flutikazon propiyonat'ın plaseboya karşı risk oranı: 1,64, % 95 GA: 1,33 ve 2,01 arasında, $p < 0,001$). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; tedavi sırasında birincil olarak pnömoniyeye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve Salmeterol /flutikazon propiyonat için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (plasebo % 5,1, salmeterol % 5,1, FP % 5,4 ve salmeterol /flutikazon propiyonat % 6,3; plaseboya karşı Salmeterol /flutikazon propiyonat için risk oranı: 1.22, % 95 GA: 0,87 ve 1,72 arasında, $p = 0,248$). Göz bozuklukları, kemik bozuklukları ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen bozuklukları ile ilgili advers olayların insidansı düşüktür ve tedaviler arasında farklılık gözlenmemiştir. Salmeterol alan tedavi gruplarında kardiyak advers olaylarında artış olduğuna dair kanıt yoktur.

Etki mekanizması:

RESPIRO farklı etki şekline sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içermektedir.

İki etkin maddenin ilgili etki mekanizmaları aşağıda tartışılmaktadır.

Salmeterol:

Salmeterol reseptörün sekonder bağlanma bölgesine bağlanan uzun bir yan zincire sahip selektif uzun etkili (12 saat) bir beta 2 adrenoseptör agonisttir. Salmeterol klasik kısa etkili beta 2 agonistlerin önerilen dozlarına kıyasla en az 12 saat süren daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlamaktadır.

Flutikazon propiyonat:

Önerilen dozlarda inhalasyon yoluyla verilen flutikazon propiyonat akciğerlerde bir glukokortikoid antienflamatuvar etkiye sahiptir ve bu etki kortikosteroidler sistemik yolla uygulandığında görülenden daha az yan etkiyle semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Salmeterol ve flutikazon propiyonat inhalasyon yoluyla kombinasyon halinde uygulandığında her bileşenin farmakokinetiği ilaçlar ayrı ayrı uygulandığında gözlenene benzerdi. Bu nedenle farmakokinetik açıdan her bileşik ayrı ayrı ele alınabilir.

Salmeterol:

Emilim:

Salmeterol akciğerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma düzeyleri terapötik etkinin bir 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. Salmeterol ksinafoatın düzenli kullanımını takiben, hidroksinafoik asit sistemik dolaşımında tayin edilebilir ve kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 100 ng/ml'ye ulaşır. Bu konsantrasyonlar, toksisite çalışmalarında gözlenen kararlı durum konsantrasyonlarından 1000

kez daha düşüktür. Havayolu tıkanıklığı olan hastalarda uzun süreli düzenli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir zararlı etki görülmemiştir.

Dağılım:

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı % 96'dır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Flutikazon propiyonat:

Emilim:

Sağlıklı deneklerde inhalasyon yoluyla alınan tek doz flutikazon propiyonatin mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5-11'i arasında değişmektedir. Astımlı hastalarda inhale flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha düşük bir düzeyi gözlenmiştir. Sistemik emilim temelde akciğerlerde meydana gelmekte olup ilk başta hızlı ve sonrasında uzun sürelidir. İn hale dozun kalanı yutulabilir ancak düşük suda çözünürlük ve presistemik metabolizma nedeniyle sistemik maruziyete minimum katkıda bulunur ve oral biyoyararlanımının %1'den az olmasını sağlar.

Dağılım:

Flutikazon propiyonat kinetiği yüksek plazma klirensi (1150 mL/dak), kararlı durumda yüksek dağılım hacmi (yaklaşık 300 L) ve yaklaşık 8 saatlik terminal yarı ömürle karakterizedir. Plazma proteinine bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

Flutikazon propiyonat sistemik dolaşımdan çok hızlı elimine edilmektedir. Temel yolak sitokrom P450 enzim CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asit metabolitine metabolizasyondur. Ayrıca feçeste tanımlanmamış diğer metabolitler tespit edilmektedir.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonatin renal klirensi önemsiz düzeydedir. Dozun %5'inden daha azı idrarda temelde metabolitler olarak atılmaktadır. Dozun büyük bir bölümü feçeste metabolitler ve değişmemiş ilaç olarak atılmaktadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Artan inhale dozla sistemik maruziyette doğrusal bir artış söz konusudur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda ayrı ayrı verilen salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonat çalışmalarında görülen insanlarda kullanıma yönelik tek güvenilirlik sorunu aşırı farmakolojik etkilerle ilişkilendirilmiştir. Hayvan üreme çalışmalarında glukokortikosteroidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet malformasyonları) neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hayvan deneylerinin önerilen dozların verildiği insanlar için anlamlı olduğu düşünülmektedir. Salmeterol ksinafoat ile yapılan hayvan çalışmaları sadece yüksek maruziyet düzeylerinde embriyofetal toksisite göstermiştir. Birlikte uygulanımı takiben bilinen glukokortikoid kaynaklı anomalilerle ilişkilendirilen dozlarda sıçanlarda artan transpoze umbilikal arter ve ossipital kemikte eksik osifikasyon insidansı tespit edilmiştir. Kloroflorokarbon (CFC) olmayan itici norfluranın iki yıllık periyotlarda günlük maruziyet uygulanan çok çeşitli hayvan türlerinde, hastaların bulunması muhtemel düzeylerden çok daha yüksek buhar konsantrasyonlarında toksik etki sergilemediği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA 134a

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Donmaktan ve doğrudan gün ışığından koruyunuz.

Aerosol tüplerindeki bütün inhalasyon ilaçlarında olduğu gibi, terapötik etki aerosol tüpü soğuk olduğunda azalabilir. Aerosol tüpü delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

120 doz, dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp Salmeterol/Flutikazon 25 mcg /125 mcg aerosol

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnhalerin test edilmesi:

İlk kez kullanmadan önce, hastanın iki yanından hafifçe sıkarak ağızlık kapağını çıkarması, inhaleri iyice çalkalaması gerekir ve inhaleri parmakları arasında tutarak baş parmağını alta, ağızlığın alt kısmına yerleştirerek püskürtmelidir. Her bir püskürtmenin ardından inhaler derhal çalkalanmalıdır. Hasta inhaleri bir haftadan veya daha uzun süreden beri kullanılmamışsa, ağızlık kapağını çıkarmalı, inhaleri iyice çalkalamalı ve havaya iki kez püskürtmelidir. RESPIRO'nun ön kısmında ne kadar doz kaldığını gösteren bir sayaç bulunmaktadır. Tüpe her

basıldığında, ilaç püskürtülerek serbest bırakılacak ve sayaç bir miktar ilerleyecektir. Sayaç 20 dozluk aralıklarla ölçeklendirilmiştir. Sayacın geri saymasına sebep olmamak için, inhaleri düşürmemeye dikkat ediniz.

RESPIRO inhalasyon için süspansiyon içeren aerosol'ün kullanım talimatları

1. Hasta kapağın iki yanından hafifçe sıkarak ağızlık kapağını çıkarmalıdır.
2. Hasta herhangi bir yabancı cisim olup olmadığını görmek üzere inhalerin içini ve dışını, ağızlık kısmı da dahil olmak üzere kontrol etmelidir.
3. Hasta gevşek yabancı cisimleri gidermek ve inhalerin içeriğinin eşit şekilde karışmasını sağlamak üzere inhaleri iyice çalkalamalıdır.
4. Hasta inhaleri parmakları ve baş parmağı arasında dik olarak tutmalı, baş parmağı alt kısma, ağızlığın altına gelmelidir.
5. Hasta nefesini mümkün olduğunca uzun süreli olarak vermeli, ardından ağızlığı dişlerinin arasına yerleştirerek dudaklarını etrafında kapatması gerekmektedir. Hastaya ağızlığı ısırması söylenmelidir.
6. Hasta ağzından nefes almaya başladığı sırada halen düzenli ve derin şekilde nefes alır haldeyken inhalerin üst kısmına bastırarak RESPIRO püskürtmesini sağlamalıdır.
7. Hasta nefesini tuttuğu sırada inhaleri ağzından çıkarmalı ve parmağını inhalerin üstünden çekmelidir. Hasta mümkün olduğunca uzun süre nefesini tutmalıdır.
8. İkinci bir inhalasyon uygulamak için hastanın inhaleri dik konumda tutması ve 3 -7. adımları tekrarlamadan önce yaklaşık otuz saniye kadar beklemesi gerekmektedir.
9. Hastanın kapağı hafifçe iterek ve yerine oturtarak inhalasyondan hemen sonra ağızlık kapağını geri takmaları gerekmektedir. Kapak için aşırı kuvvet uygulamaya gerek yoktur, yerine oturacaktır.

Hastanın 5, 6 ve 7. adımlara gelmek için acele etmemesi gerekmektedir. Hastanın inhaleri kullanmadan önce mümkün olduğunca yavaş şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hasta ilk seferlerde ayna karşısına geçip pratik yapmalıdır. İnhalerden veya ağız kenarlarından buhar çıktığını görmesi halinde 2. adımdan tekrar başlaması gerekmektedir.

Doz sayacı, 40 dozdan itibaren kırmızıya dönmeye başlayacaktır. 20 doz kaldığında sayaç tamamen kırmızıyı gösterir; bu, cihazdaki ilaç seviyesinin azaldığına işaret etmektedir. Bu durumda lütfen doktorunuza danışınız. Sayaç 0'ı gösterdiğinde cihazın içerisinde kalan ilaç size tam doz sağlayamayacağı için kullanmayınız. Sayaç üzerindeki sayıları değiştirmeye veya sayacı yerinden çıkartmaya çalışmayınız.

Temizleme

İnhalerinizi haftada en az bir kez temizlemeniz gerekmektedir. Kapağı çıkarın. Tüpü plastik kabından çıkarmayın. Ağızlık kısmının içini, dışını ve plastik kabı kuru bir bez veya mendille silin. Kapağı doğru yönde geri takın; aşırı kuvvet uygulamaya gerek yoktur, yerine oturacaktır. METAL AEROSOL TÜPÜNÜ SUYA SOKMAYINIZ.

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

8. RUHSAT NUMARASI

239/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ