

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XONATİS 25/50 mcg inhalasyon için aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Salmeterol ksinafoat*	36,25 mcg
Flutikazon propiyonat	50,00 mcg

*: 25 mcg Salmeterol'e eşdeğer

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozlam valfi eklidir.

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:

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

Hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli, aldıkları XONATİS 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 XONATİS alacak şekilde de titre edilebilirler. Hastada gece görülen semptom öyküsü varsa ve

günde bir kez dozlama uygulanıyorsa, doz geceleri verilmeli; hastada genellikle gündüz görülen semptom öyküsü varsa, doz sabahları verilmelidir.

Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon propiyonat dozu içeren XONATİS verilmelidir.

Not: XONATİS 25 mikrogram/ 50 mikrogram 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 mcg flutikazon propiyonat yaklaşık 200 mcg 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 hava yolu sınırlamasına göre tanımlanır), kısa süreli bir XONATİS 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. XONATİS'in hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. 25 mikrogram /50 mikrogram 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 toplam 50/500 mikrogramlık maksimum salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir (bkz. 5.1 Klinik Çalışmalar).

Hastalara inhaleri nasıl kullanacakları ve bakımını nasıl yapacakları konusunda bilgi verilmeli ve inhale ilacın akciğerlere optimum dağıtımını sağlamak üzere kullanım teknikleri kontrol edilmelidir. Hasta inhaleri kullanmada sıkıntı yaşarsa, bir ara hazne (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.

12 yaşın altındaki çocuklar aerosol püskürtmeyi, nefes alma ile senkronize hale getirme konusunda güçlükler yaşayabilir. Püskürtmeyi, nefes alma ile koordine etme konusunda güçlükler yaşayan veya yaşama ihtimali olan hastalarda XONATİS inhalasyon için sprey ile birlikte bir ara hazne (spacer cihazı) kullanımı tavsiye edilir.

Uygulama şekli:

XONATİS, sadece inhalasyon şeklinde kullanıma yöneliktir.

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

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda XONATİS 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 XONATİS inhalasyon için sprey ile verilen maksimum onaylı flutikazon propiyonat dozu, günde iki kez 100 mcg'dir.

4 yaşından küçük çocuklarda XONATİS inhalasyon için sprey kullanımına ilişkin veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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.

- XONATİS, 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.

- İnhalasyon kortikosteroidine ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan 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.

- Astım tedavisinde normalde kademeli bir program izlenmeli ve hasta yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.

- XONATİS 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 XONATİS tedavisi başlatılmamalıdır.

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

- 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 XONATİS dozunun yeterli astım kontrolü sağlayamadığı durumlarda tıbbi açıdan incelenmelidir. Ek kortikosteroid tedavilerinin kullanımı düşünülmelidir.
- Astım semptomları kontrol edildiğinde XONATİS dozunun kademeli şekilde azaltılması düşünülmelidir. Tedavi dozu azaltılırken hastaların düzenli şekilde incelenmesi önemlidir. XONATİS'in en düşük etkin dozu kullanılmalıdır. XONATİS ile tedavi aniden kesilmemelidir.
- Tüm inhale ilaç içeren kortikosteroidlerde olduğu gibi XONATİS, akciğer tüberkülozlu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.
- Seyrek olarak XONATİS yüksek terapötik dozlarda kardiyak aritmi (örn, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol ve atrial fibrilasyon) ve serum potasyumda hafif geçici bir düşmeye neden olabilir. Bu nedenle XONATİS şiddetli kardiyovasküler bozukluk, kalp ritim anomalileri, diabetes mellitus, tirotoksikoz, düzeltilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum düzeylerine eğilimli olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.
- Seyrek olarak 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 paradoksisal bronkospazm meydana gelebilir. XONATİS 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 XONATİS 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, Cushingoid 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.
- Salmeterol ve flutikazon propiyonatin sistemik emilimi büyük ölçüde akciğerlerde gerçekleşmektedir. Bir ölçülü doz inhaler ile bir spacer cihazının kullanımı akciğerlere ilaç salınımını arttırabildiğinden, bunun sistemik yan etki riskinde bir artışa neden olma potansiyeli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

- İnhale 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 salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu alan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) bulunan hastalarda 3 yıllık bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle pnömoni ve bronşit) daha sık bildirilmiştir. Üç yıllık KOA 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 KOA hastalarında pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası gelişimi konusunda dikkatli olmalıdır. Şiddetli KOA bulunan hastada pnömoni gelişirse, XONATİS ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

- 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, XONATİS 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.

Pediyatrik popülasyon

- İnhale kortikosteroidlerin yüksek dozlarıyla hastalarda uzun süreli tedavi adrenal süpresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. Yüksek flutikazon dozu (tipik olarak $\geq 1000 \text{ mcg/gün}$) kullanan çocuklar ve < 16 yaşındaki adolesanlarda özellikle riskli olabilir. Çok seyrek vakalarda ayrıca 500 ila $< 1000 \text{ mcg}$ 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.

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 ilaçların 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.

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 adrenerejik 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 intranazal 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 mcg) 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 mcg) 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XONATİS'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. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk

bilinmemektedir. 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.

Tek ilaç veya kombinasyon halindeki ilaçlarla hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, güçlü bir beta2-adrenoreseptör agonistinin ve glukokortikosteroidin aşırı sistemik maruziyet seviyelerinde beklenen fetal etkilerini açığa çıkarmıştır.

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.

Anne sütüyle beslenen yeni doğanlar/bebekler için mevcut risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuk için ve tedavinin anne için faydası göz önünde bulundurularak emzirmeye veya XONATİS tedavisine son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

XONATİS 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 frekansa göre liste halinde sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), 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, bronşit, pnömoni (KOAHLı hastalarda)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Bilinmiyor: Depresyon, huzursuzluk (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Tremor

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Katarak, glokom

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyon

Yaygın olmayan: Taşikardi

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit, pnömoni (KOAHLı hastalarda)

Çok seyrek: Paradoksikal bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, travmatik özellikler

Çok seyrek: Artralji, miyalji

Seçilen advers etkilerin tanımlanması

Beta2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntı ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir ancak bu etkiler geçici olma ve düzenli tedavi ile azalma eğilimi gösterir.

Flutikazon propiyonat içerdiği için, bazı hastalarda ses kısıklığı ve ağızda kandidiyaz (pamukçuk) görülebilir. Ürünün kullanımından sonra suyla gargara yapılarak hem ses kısıklığı hem de kandidiyaz insidansı hafifletilebilir. Semptomatik kandidiyaz, XONATİS kullanımına devam edilirken, topik anti-fungal ile tedavi edilebilir.

Pediyatrik popülasyon

Olası sistemik etkiler Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal süpresyon ve çocuklar ve ergenlerde büyüme geriliğidir. Çocuklarda, anksiyete, uyku bozuklukları ve hiperaktivite ve irritabilite de dahil olmak üzere davranış değişiklikleri görülebilir.

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

XONATİS 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, kardiyoselektif beta bloker maddelerdir, bu ilaçların bronkospazm öyküsü olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılması gerekir. XONATİS tedavisi ilacın beta agonist bileşenindeki doz aşımı 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 birkaç günde normale döndüğünden (plazma kortizol ölçümleri doğrulamaktadır) bu doz acil tedavi gerektirmemektedir.

İnhale 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 XONATİS tedavisine yine de devam edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroidler ve diğer ilaçlar ile kombine adrenerjikler

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 kortikosteroidler (Flutikazon Propiyonat) ile salmeterol/flutikazon propiyonatın 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 İKS verilen hastalara kıyasla astım kontrolü sağlandığı ve bu kontrolün daha düşük kortikosteroid dozunda elde edildiğini göstermiştir.

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

Genel çalışma bulguları aşağıdakileri göstermiştir:

12 Ayda *İyi Kontrollü (İK) ve **Tam Kontrollü (TK) Astım Sağlanan Hastaların Oranı				
Çalışma Öncesi Tedavi	Salmeterol/FP		FP	
	İK	TK	İK	TK
İKS yok (tek başına kısa etki süreli beta agonisti KESBA)	%78	%50	%70	%40
Düşük doz İKS (≤ 500 mcg BDP veya eşdeğer/gün)	%75	%44	%60	%28
Orta doz İKS (>500-1000 mcg dipropiyonat BDP veya eşdeğer/gün)	%62	%29	%47	%16
3 tedavi düzeyinde birleştirilmiş bulgular	%71	%41	%59	%28

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

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

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

\geq 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.

Salmeterol Çok Merkezli 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 50 µg) ve 13.179 hastanın plasebo grubuna atandığı bir çalışmaydı. \geq 12 yaşında olan, astım tanısı konulan ve astım ilacı kullanmakta olan (ancak bir UESBA değil) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında IKS kullanımı kaydedilmiş, ancak çalışmada buna gerek duyulmamıştır. SMART çalışmasında primer sonlanma noktası, solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısıydı.

SMART Çalışmasındaki Temel Bulgular: Primer Sonlanma Noktası (Endpoint)

Hasta grubu	Primer sonlanma olayı sayısı/hasta sayısı		Bağlı Risk (%95 güven aralığı)
	salmeterol	plasebo	
Tüm hastalar	50/13,176	36/13,179	1.40 (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	1.60 (0.87, 2.93)
Afro-Amerikalı hastalar	20/2,366	5/2,319	4.10 (1.54, 10.90)

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

SMART Çalışmasında Başlangıçta İn hale Steroidlerle İlişkili Temel Bulgular: Sekonder Sonlanma Noktaları

	Sekonder sonlanma olayı sayısı/hasta sayısı		Bağlı risk (%95 güven aralığı)
	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 (0.60, 2.58)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Astım ile ilişkili mortalite			
İnhale steroid kullanan hastalar	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 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 dozunun 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 dozunun 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 kombinasyonunun 50/500 mikrogram dozu 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 devrime doğru):

TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat) 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 değer % 60'ından az olan orta-şiddetli ve şiddetli KOAH hastaları çift-kör tedavi almak üzere 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 kombinasyonu için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır. (Tablo 1)

Tablo 1 Plasebo	Salmeterol 50	FP 500	Salmeterol/Flutikazon propiyonat Kombinasyonu 50/500 dozu	
N = 1524	N = 1521	N = 1534	N = 1533	
3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm				
Ölüm sayısı (%)	231 (% 15.2)	205 (% 13.5)	246 (% 16.0)	193 (% 12.6)
Plaseboya karşı risk oranı (GA)	Geçerli değil	0.879 (0.73, 1.06)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
p değeri		0.180	0.525	0.0521

Risk oranı, komponentlerine karşı Salmeterol/Flutikazon propiyonat 50/500 dozu (GA) p değeri	Geçerli değil	0.932 (0.77, 1.13)	0.774 (0.64, 0.93)	Geçerli değil
		0.481	0.007	

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

Salmeterol/Flutikazon propiyonat kombinasyonu, 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 kombinasyonu 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 % 6.0, salmeterol için % 6.1, FP için % 6.9 ve salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu için % 4.7'dir (Tablo 1).

Plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ve % 31 arasında; p < 0.001) oranında azaltmıştır. Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 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 kombinasyonu 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 kombinasyonu 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 kombinasyonu 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 kombinasyonu için % 19.6'dır (kombinasyonun 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 kombinasyon için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (plasebo % 5.1, salmeterol % 5.1, FP % 5.4 ve salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu % 6.3; plaseboya karşı kombinasyon 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:

XONATİS, farklı etki şekline sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içermektedir.

İki etkin maddenin ilgili etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir:

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 sağlar ve bu etki en az 12 saat sürer.

Flutikazon propiyonat:

Önerilen dozlarda inhalasyon yoluyla verilen flutikazon propiyonat, akciğerlerde bir glukokortikoid antiinflamatuvar 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 ksinafoatin düzenli kullanımını takiben, hidroksinaftoik 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. Hava yolu 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 klerensi 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 düşünülmemektedir. 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

HFA134a

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin 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

XONATİS 25/50 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol, 120 dozluk aerosol tüplerde karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi
2. Yol No:3
Arifiye / Sakarya
Tel: 0850 201 23 23
Fax: 0212 482 24 78
e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi: 2018/682

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

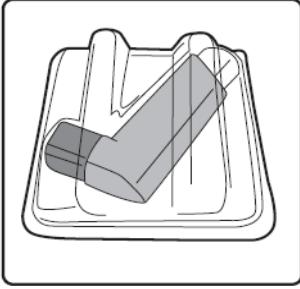
İnhalerin test edilmesi:

İlk kez kullanmadan önce, hastanın iki yanından hafifçe sıkarak ağızlık kapağını çıkarması, inhaleyi iyice çalkalaması gerekir ve inhaleyi parmakları arasında tutarak başparmağını alta, ağızlığın alt kısmına yerleştirerek püskürtmelidir. Her bir püskürtmenin ardından inhaler derhal çalkalanmalıdır. Hasta inhaleyi bir haftadan veya daha uzun süreden beri kullanılmamışsa, ağızlık kapağını çıkarmalı, inhaleyi iyice çalkalamalı ve havaya iki kez püskürtmelidir.

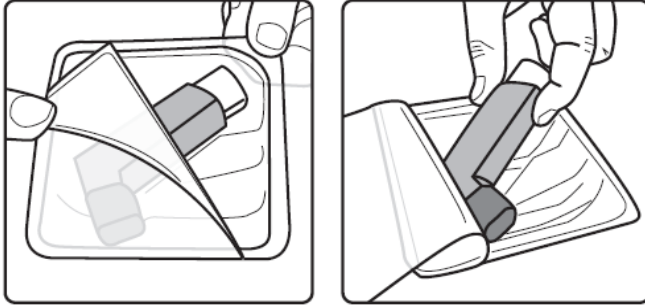
İnhalasyon spreynizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

İnhalasyon için aerosolün kullanım talimatı

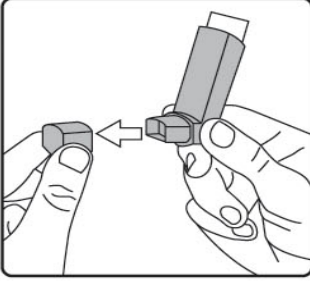
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon için aerosol, güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon için aerosölü kullanmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarınız.



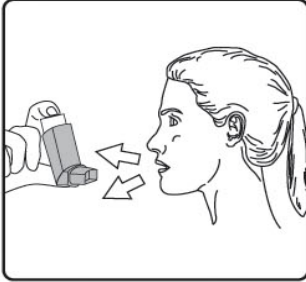
1. Hasta kapağın iki yanından hafifçe sıkarak ağızlık kapağını çıkarmalıdır.
2. Hasta herhangi bir yabancı cisim olup olmadığını görmek üzere inhalelerin içini ve dışını, ağızlık kısmı da dahil olmak üzere kontrol etmelidir.



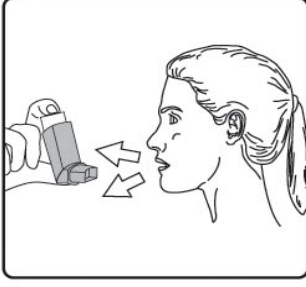
3. Hasta gevşek yabancı cisimleri gidermek ve inhalelerin içeriğinin eşit şekilde karışmasını sağlamak üzere inhaleleri iyice çalkalamalıdır.



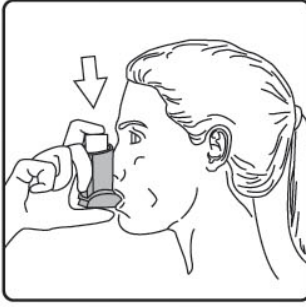
4. Hasta inhaleleri parmakları ve başparmağı arasında dik olarak tutmalı, başparmağı alt kısma, ağızlığın altına gelmelidir.



5. Hasta nefesini mümkün olduğunca uzun süreli olarak vermeli, ardından ağızlığı dişlerinin arasına yerleştirerek dudaklarını etrafında kapatması gerekmektedir. Hastaya ağızlığı ısırması söylenmelidir.



6. Hasta ağızından nefes almaya başladığı sırada halen düzenli ve derin şekilde nefes alır haldeyken inhalerin üst kısmına bastırarak XONATİS püskürtmesini sağlamalıdır.



7. Hasta nefesini tuttuğu sırada inhaleri ağızından 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 seferde ayna karşısına geçip pratik yapmalıdır. İnhalerden veya ağız kenarlarından buhar çıktığını görmesi halinde 2. adımdan tekrar başlaması gerekmektedir.

Temizleme

İnhalerinizi en az haftada bir kez temizlemeniz gerekmektedir.

Ağızlık başlığını çıkarın.

Tüpü plastik kabından çıkarmayın.

Ağızlık kısmının içini ve dışını ve plastik kabı kuru bir bez veya mendille silin.

Ağızlık başlığını doğru yönde geri takın.

Kapak için aşırı kuvvet uygulamaya gerek yoktur, yerine oturacaktır.

METAL AEROSOL TÜPÜNÜ SUYA SOKMAYINIZ.