KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESPİRO 25 mcg/250 mcg inhalasyon için süspansiyon içeren aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ölçülü doz;

Etkin madde:

Salmeterol ksinafoat	36,3 mikrogram (25 mikrogram salmeterole eşdeğer)
Flutikazon propiyonat	250 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 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:

RESPİRO inhaler sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

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

Hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli, aldıkları RESPİRO 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$_2$ agonist kullanması gereken hastalarda RESPİRO, reçete eden hekimin görüşüne göre hastalık kontrolünü sağlamakta yeterli olacağı düşünülüyorsa

günde bir kez olacak şekilde de titre edilebilir. 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 flutikazon propiyonat dozu içeren RESPİRO verilmelidir.

Not: RESPİRO inhaler 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. 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 RESPİRO 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 dozun azaltılması düşünülmelidir. Tedavide doz azaltılırken hastaların düzenli olarak takip edilmesi 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. RESPİRO'nun hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. RESPİRO'nun 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 (KOAH)

Yetişkinler:

Yetişkin hastalar için tavsiye edilen doz günde iki kez iki inhalasyon 25/125 mikrogram – 25/250 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonattır.

Kullanımı:

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 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:

RESPİRO 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RESPİRO 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 RESPİRO inhaler ile verilen maksimum onaylı flutikazon propiyonat dozu günde iki kez 100 mikrogramdır.

4 yaşından küçük çocuklarda RESPİRO inhaler kullanımına ilişkin veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
RESPİRO, etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Hastalığın kötüleşmesi
RESPİRO'nun içeriğinde bulunan salmeterol gibi uzun etkili beta-2 agonistler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili advers olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

RESPİRO hızlı ve kısa etkili bronkodilatör (örneğin, salbutamol) kullanımı gerektiren akut astım belirtilerini rahatlatmak için kullanılmamalıdır. Hastalara, akut astım ataklarında rahatlamak için kullanmaları gereken ilaçları her zaman yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, RESPİRO ile tedaviye başlanmamalıdır.

RESPİRO ile tedavi sırasında astımla ilişki ciddi advers etkiler ve alevlenmeler gerçekleşebilir. Hastalara, RESPİRO tedavisine başladıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamaz veya kötüleşirse tedaviye devam etmeleri ancak yine de hekimlerine danışmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Rahatlatıcı ilaç (kısa etkili bronkodilatörler) kullanımı gereksinimlerinde artış veya rahatlatıcı ilaçlara yanıtta azalma astım kontrolünde bozulmaya işaret eder ve hastalar bir hekim tarafından değerlendirilmelidir.

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

Astım semptomları kontrol altına alındığında, RESPİRO dozunun kademeli olarak azaltılması değerlendirilebilir. Tedavi kademeli olarak azaltılırken hastaların düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir. RESPİRO'nun etkili en düşük dozu kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Astımlı hastalarda alevlenme riski nedeniyle RESPİRO tedavisi ani olarak kesilmemelidir; tedavi dozu hekim gözetiminde kademeli olarak azaltılmalıdır. KOAH'lı hastalarda tedavinin

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

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlarla olduğu gibi, aktif veya sessiz akciğer tüberkülozu olan hastalarda ve mantar, virüs ya da diğer solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda RESPİRO dikkatli kullanılmalıdır. Gerekli olduğu takdirde uygun tedavi derhal başlatılmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Yüksek terapötik dozlarda RESPİRO, seyrek olarak kardiyak aritmilere (örneğin; supraventriküler taşikardi, esktrasistoli ve atriyal fibrilasyon) ve serum potasyum seviyesinde geçici hafif azalmalara neden olabilir. Ciddi kardiyovasküler bozuklukları veya kalp ritim bozuklukları olan hastalarda ve diabetes mellitus, tirotoksikozis, tedavi edilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum seviyesine predispoze hastalarda RESPİRO dikkatli kullanılmalıdır.

Hiperglisemi

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

Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasından hemen sonra başlayan hırıltı artışı ve nefes darlığı ile birlikte paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili bronkodilatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. RESPİRO derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Beta-2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntılar ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir fakat bunlar geçici olma ve düzenli tedaviyle birlikte azalma eğilimindedir.

Sistemik kortikosteroid etkiler

Herhangi bir inhale kortikosteroid ile, özellikle yüksek dozlarda uzun süre kullanıldığında, sistemik etkiler oluşabilir. Oral kortikosteroid uygulamasına göre bu etkilerin oluşma olasılığı çok daha azdır. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokom ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda) gibi psikolojik veya davranışsal etkileri içerir. **Bu nedenle, astımı olanlarda tedavinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve inhale kortikosteroid dozunun etkili kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanması önemlidir.**

Hastaların yüksek dozlarda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavisi adrenal supresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. 500 ila 1000 mikrogram flutikazon propiyonat dozlarında çok

seyrek olarak adrenal supresyon ve akut adrenal krizler ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlar travma, cerrahi girişim, enfeksiyon veya dozda ani azalmaları içerir. Gözlenen semptomlar genellikle belirsiz olmakla birlikte anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç seviyesinde azalma, hipoglisemi ve nöbettir. Stres veya elektif cerrahi girişim sırasında ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Salmeterol ve flutikazon propiyonatın sistemik emilimi büyük ölçüde akciğerlerde gerçekleşmektedir. Bir ölçülü doz inhaler ile bir spacer cihazının kullanımı akciğerlere ilaç salıverilmesini artırabildiğinden bunun sistemik yan etki riskinde bir artışa neden olma potansiyeli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Tek doz farmakokinetik verileri, Volumatic spacer cihazı ile kullanımı ile kıyaslandığında, AeroChamber Plus spacer cihazı inhalasyon aerosolü ile kullanıldığında salmeterol ve flutikazon propiyonat sistemik maruziyetini iki kat artırabilme ihtimalini göstermiştir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisinin oral steroid ihtiyacını minimize etmesi beklenir, ancak oral steroidlerden transfer edilen hastalarda önemli bir süre adrenal yetmezlik riski olabilir. Bu nedenle, bu tip hastaların yakından takip edilmesi ve adrenokortikol fonksiyonun izlenmesi gereklidir. Geçmişinde yüksek doz acil durum kortikosteroid tedavisi gereken hastalarda da bu risk mevcut olabilir. Stres yaratması muhtemel acil ve elektif durumlarda adrenal yanıt bozukluğu olasılığı daima akılda tutulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Adrenal yetmezliğin derecesi elektif girişimlerden önce uzman değerlendirmesi gerektirebilir.
Ritonavir plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu büyük ölçüde artırabilir. Bu nedenle, hastaya potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkilerinden fazla olmadığı sürece birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Flutikazon propiyonatın diğer güçlü CYP3A inhibitörleriyle birlikte kullanımında da sistemik yan etki riski artar (bkz. Bölüm 4.5).

<u>KOAH hastalarında pnömoni</u>
Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdırlar.

KOAH hastalarındaki pnömoni risk faktörleri arasında; sigara içimi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

Plaseboya kıyasla, salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu alan ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) bulunan hastalarda yapılan 3 yıllık bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle pnömoni ve bronşit) daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Üç yıllık KOAH çalışmasında; yaşlı hastalar, daha düşük vücut kitle endeksi olan (<25 kg/m^2) hastalar ve çok şiddetli hastalığı (FEV_1 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 salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

CYP3A4 inhibitörleriyle etkileşim

Sistemik ketokonazol ile birlikte kullanımı salmeterolün sistemik maruziyetini ciddi ölçüde artırmaktadır. Bu durum sistemik etkilerin (örneğin, QTc aralığının uzaması ve palpitasyonlar) insidansında artışa neden olabilir. Bu nedenle, hastaya olan potansiyel yararı sistemik salmeterol yan etkileri riskinden fazla olmadıkça ketokonazol veya diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında görme bozuklukları rapor edilebilir. Bir hastada bulanık görüş veya diğer görme bozukluğu şikayetleri varsa, sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı sonrası bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkların olası nedenlerinin değerlendirilmesi için hasta oftalmoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Yüksek doz flutikazon propiyonat (genellikle 1000 mikrogram/gün veya daha fazla) alan 16 yaşın altındaki çocuklar ve ergenler risk altında olabilir. Özellikle yüksek dozlarda uzun süreli tedavide sistemik etkiler gerçekleşebilir. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, akut adrenal kriz, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon veya agresyon dahil psikolojik veya davranışsal etkileri içerir. Çocuk veya ergen hastanın pediyatrik solunum uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

Uzun süre inhale kortikosteroid tedavisi alan çocukların boyunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir. **İnhale kortikosteroid dozu astım kontrolünü sağlayan en düşük dozda kullanılmalıdır.**

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta adrenerjik blokörler salmeterolün etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Astımlı hastalarda kullanımları için gerekli nedenler olmadığı sürece hem selektif olmayan hem de selektif beta blokörlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Beta-2 agonist tedavisiyle potansiyel olarak ciddi hipokalemi gerçekleşebilir. Akut şiddetli astımda bu etki ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler ile eş zamanlı tedavi ile artabileceğinden özel dikkat tavsiye edilir.

Diğer beta adrenerjik içeren ilaçların eş zamanlı kullanımı potansiyel olarak aditif bir etkiye sahip olabilir.

Flutikazon propiyonat

Normal şartlar altında, inhalasyon yolu ile uygulanmasından sonra, geniş ilk geçiş metabolizması ve karaciğer ve bağırsakta sitokrom CYP3A4'ün aracılık ettiği yüksek sistemik klirens sonucu flutikazon propiyonatın plazma konsantrasyonu düşüktür. Bu nedenle flutikazon propiyonatın aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olası değildir.

Sağlıklı gönüllülerde intranazal flutikazon propiyonat ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, günde iki kez ritonavir (oldukça potent bir sitokrom CYP3A4 inhibitörü) 100 mg dozu flutikazon propiyonat plazma konsantrasyonlarını birkaç yüz 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 supresyon 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 ve kobisistat içeren ilaçlar gibi diğer potent CYP3A inhibitörleri ve eritromisin gibi orta kuvvetli CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin de sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir. Hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Birlikte kullanımda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

Salmeterol

Kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı gönüllüde 7 gün süreyle yürütülen bir ilaç etkileşim çalışmasında, eş zamanlı sistemik ketokonazol (oral olarak günde bir kez 400 mg) ve salmeterol (günde iki kez inhale 50 mikrogram) kullanımının plazma salmeterol maruziyetini anlamlı derecede artırdığı

gözlenmiştir (C_{maks} 1,4 kat ve EAA 15 kat). Bu durum, salmeterol tedavisinin diğer sistemik etkilerinin (örneğin, QTc aralığının uzaması ve palpitasyonlar) insidansının tek başına salmeterol veya ketokonazole tedavisi ile karşılaştırıldığında artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlardaki etkileşimin kapsamı bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RESPİRO'nun doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

RESPİRO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Gebe kadınlardan elde edilen veriler (1.000'den fazla gebe vakası) salmeterol ve flutikazon propiyonat için malformasyon veya feto/neonatal toksisitesi göstermemektedir. Hayvan çalışmaları, beta-2 adrenoreseptör agonistleri ve glukokortikosteroidlerin uygulamasından sonra üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda RESPİRO kullanımı yalnızca anneye sağlaması beklenen yararı fetüse olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

Gebe kadınlarda flutikazon propiyonatın astım kontrolünü sağlayan etkili en düşük dozu kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

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

Emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa olan faydaları ile tedavinin anneye olan faydaları değerlendirilerek RESPİRO tedavisinin veya emzirmenin bırakılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda kullanımına dair veri bulunmamaktadır, ancak hayvan çalışmaları salmeterol veya flutikazon propiyonat tedavisinin fertilite üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RESPİRO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya etkisi göz ardı edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile ilgili advers olaylar sistem organ sınıfına göre aşağıdaki sıklıklarda verilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle

tahmin edilemiyor). Sıklıklar klinik çalışma verilerinden elde edilmiştir. Plasebo ile olan insidans göz önünde bulundurulmamıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın[1, 3]:	Ağız ve boğazda kandidiyaz, pnömoni (KOAH hastalarında), bronşit
Seyrek:	Özofajiyal kandidiyaz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıkları

Seyrek[4]:	Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikleri, adrenal supresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın[3]:	Hipokalemi
Yaygın olmayan[4]:	Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:	Anksiyete, uyku bozuklukları
Seyrek:	Psikomotor hiperaktivite ve iritabilite dahil davranış değişiklikleri (çoğunlukla çocuklarda)
Bilinmiyor:	Depresyon, agresyon (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın[1]:	Baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:	Katarakt
Seyrek[4]:	Glokom
Bilinmiyor[4]:	Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:	Palpitasyon, taşikardi, atrial fibrilasyon, anjina pektoris

Seyrek: Kardiyak aritmi (supraventriküler taşikardi ve ekstrasistol dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın[2,3]: Nazofarenjit

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit[1,3]

Seyrek: Paradoksikal bronkospazm[4]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın[1,3]: Kontüzyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, travmatik kırıklar[1, 3], artralji, miyalji

[1]Plasebo ile yaygın olarak bildirilmiştir.
[2]Plasebo ile çok yaygın olarak bildirilmiştir.
[3]Bir 3 yıllık KOAH çalışmasında bildirilmiştir.
[4]Bkz. Bölüm 4.4.

Seçili advers olayların tanımı

β_2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntılar ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir fakat bunlar geçici olma ve düzenli tedaviyle birlikte azalma eğilimindedir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasından hemen sonra başlayan hırıltı artışı ve nefes darlığı ile birlikte paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili bronkodilatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. RESPİRO derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Flutikazon propiyonat içeriği nedeniyle bazı hastalarda ses kısıklığı, ağız ve boğaz ve seyrek vakalarda özofagus kandidiyazı (pamukçuk) görülebilir. Gerek ses kısıklığı gerekse ağız ve boğaz kandidiyazı insidansı ürün kullanıldıktan sonra ağız yıkanarak ve/veya dişler fırçalanarak giderilebilir. Semptomatik ağız ve boğaz kandidiyazı, RESPİRO inhaler tedavisi devam ederken topikal anti-fungal terapi ile tedavi edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikmeyi içerir (bkz. Bölüm 4.4). Çocuklarda ayrıca anksiyete, uyku bozukluğu ve hiperaktiviteyle iritabilite gibi davranışsal değişiklikler 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

Semptomlar ve bulgular

RESPİRO için doz aşımına dair klinik çalışma verisi bulunmamaktadır, ancak salmeterol ve/veya flutikazon propiyonat ile ilgili doz aşımı bilgileri aşağıda verilmiştir:
Salmeterol doz aşımının belirti ve bulguları sersemlik hali, sistolik kan basıncında artış, tremor, baş ağrısı ve taşikardidir. RESPİRO doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda hastaya gerektiği şekilde uygun gözlem ile birlikte destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Buna ek olarak, hipokalemi meydana gelebilir ve bu nedenle serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. Potasyum replasmanı göz önünde bulundurulmalıdır.

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

İnhale flutikazon propiyonat ile kronik doz aşımı:
Adrenal rezerv izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidler ile tedavi gerekli olabilir. Stabilizasyon sağlandığında önerilen dozda inhale kortikosteroid ile tedaviye devam edilmelidir. Adrenal supresyon için bkz. Bölüm 4.4.

Gerek akut gerekse kronik flutikazon propiyonat doz aşımı durumunda RESPİRO tedavisine semptom kontrolü için uygun dozda devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Kortikosteroidler ve diğer ilaçlar ile kombine adrenerjikler (antikolinerjik kombinasyonları hariç)
ATC kodu: R03AK06

Etki mekanizması

RESPİRO, 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun astım klinik çalışmaları

Uzun süreli astımlı 3416 erişkin ve adolesanda 12 aylık bir çalışmada (Optimal Astım Kontrolünü Sağlanması, GOAL), astım tedavisi hedeflerinin erişilebilir olup olmadığının belirlenmesi için tek başına inhale kortikosteroidler (flutikazon propiyonat) ile salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu [**]*toplam kontrol* sağlanana veya çalışma ilacının en yüksek dozuna erişilene kadar 12 haftada bir artırılmıştır. GOAL, salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu verilen daha fazla hastada tek başına inhale kortikosteroid (İKS) verilen hastalara kıyasla astım kontrolü sağlandığı ve bu kontrolün daha düşük kortikosteroid dozunda elde edildiğini göstermiştir.

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

Genel çalışma bulguları aşağıdakileri göstermiştir:

12 Ayda [*]İyi Kontrol Altına Alınmış (WC) ve [**]Tam Olarak Kontrol Altına Alınmış (TC) Astımlı Hastaların Oranı

Çalışma Öncesi Tedavi	**Salmeterol/FP**		**FP**	
	WC	**TC**	**WC**	**TC**
İKS yok (tek başına kısa etki süreli beta agonisti SABA)	%78	%50	%70	%40
Düşük doz İKS (≤ 500 mikrogram beklometazon dipropiyonat (BDP) veya eşdeğer/gün)	%75	%44	%60	%28
Orta doz İKS (>500-1000 mikrogram beklometazon dipropiyonat (BDP) veya eşdeğer/gün)	%62	%29	%47	%16
3 tedavi düzeyinde birleştirilmiş bulgular	%71	%41	%59	%28

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

[**]Tam kontrol altına alınan astım; semptomların olmaması, SABA kullanımının olmaması, ≥%80 öngörülen sabah pik ekspiratuar akışı, gece uyanmalarının olmaması, alevlenmelerin olmaması ve tedavi değişikliği gerektiren yan etkilerin olmaması

Bu çalışmadaki bulgular, günde iki kez salmeterol/flutikazon propiyonat 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 kombinasyon kullanımının güvenliliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışma 14 güne kadar her salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyon 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], palpitasyon; 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 kombinasyon 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.

Astım

Çok Merkezli Salmeterol Astım Araştırma Çalışması

Çok Merkezli Salmeterol Astım Araştırma Çalışması, yetişkin ve ergen gönüllülerde olağan tedaviye salmeterol veya plasebo eklenmesinin güvenliliğini karşılaştıran 28 haftalık bir ABD çalışmasıydı. Solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısı olan primer sonlanım noktası açısından anlamlı farklılık olmasa da çalışma salmeterol alan hastalarda astımla ilişkili ölüm sayısında anlamlı artış göstermiştir (salmeterol ile tedavi edilen 13.176 hastada 13 ölüme kıyasla plasebo alan 13.179 hastada 3 ölüm). Çalışma eş zamanlı inhale kortikosteroid kullanımının etkisi değerlendirmek için tasarlanmamıştır ve gönüllülerin yalnızca %47'si başlangıçta İKS kullanımını bildirmiştir.

Astımda salmeterol+flutikazon propiyonat ile tek başına flutikazon propiyonatın güvenliliği ve etkililiği

Salmeterol+flutikazon propiyonat ile tek başına flutikazon propiyonatın güvenliliği ve etkililiğini karşılaştırmak için biri yetişkin ve ergen gönüllülerde (AUSTRI çalışması) diğeri 4-11 yaşlarında pediyatrik gönüllülerde (VESTRI çalışması) olmak üzere iki tane çok merkezli 26 haftalık çalışma yürütülmüştür. Her iki çalışmaya dahil edilen gönüllülerin bir önceki yılda astımla ilişkili hastaneye yatış veya astım alevlenmesi ile birlikte orta ila şiddetli inatçı astımı vardı. İki çalışmanın da primer hedefi tek başına İKS'ye (flutikazon propiyonat) kıyasla İKS tedavisine LABA eklenmesinin (salmeterol+flutikazon propiyonat) astımla ilişkili olaylar (astımla ilişkili hastaneye yatış, endotrakeyal entübasyon ve ölüm) açısından eşit etkililiği değerlendirmekti. Çalışmanın ikincil hedefi ciddi astım alevlenmesi (astımın kötüye gitmesi nedeniyle en az 3 gün sistemik kortikosteroid kullanımına gerek olması veya sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren astım nedenli hastaneye veya acile yatış olarak tanımlanmıştır) açısından İKS+LABA'nın (salmeterol+flutikazon propiyonat) tek başına İKS tedavisine (flutikazon propiyonat) üstünlüğünü değerlendirmekti.

AUSTRI ve VESTRI çalışmalarına sırasıyla toplamda 11.679 ve 6.208 hasta randomize edilmiş ve tedavi görmüştür. Primer güvenlilik sonlanma noktası için, her iki çalışmada da eşit etkililik gösterilmiştir (bkz. aşağıdaki tablo).

26 haftalık AUSTRI ve VESTRI çalışmalarında astımla ilişkili ciddi olaylar

	AUSTRI		**VESTRI**	
	Salmeterol+Flutikazon propiyonat (n= 5.834)	Tek başına flutikazon propiyonat (n= 5.845)	Salmeterol+Flutikazon propiyonat (n= 3.107)	Tek başına flutikazon propiyonat (n= 3.101)
Birleşik sonlanma noktası (astımla ilişkili hastaneye yatış, endotrakeyal entübasyon veya ölüm)	34 (%0,6)	33 (%0,6)	27 (%0,9)	21 (%0,7)
Salmeterol+Flutikazon propiyonat/Flutikazon propiyonat risk oranı (GA: %95)	1,029 (0,638-1,662)[a]		1,285 (0,726-2,272)[b]	
Ölüm	0	0	0	0
Astımla ilişkili hastaneye yatış	34	33	27	21
Endotrakeyal entübasyon	0	2	0	0

[a]Göreceli risk için %95 GA üst sonucu 2'den azsa, eşit etkililik sonucuna karar verilmiştir.

[b]Göreceli risk için %95 GA üst sonucu 2,675'ten azsa, eşit etkililik sonucuna karar verilmiştir.

İkincil etkililik sonlanma noktası için, flutikazon propiyonatla karşılaştırıldığında salmeterol+flutikazon propiyonatta ilk astım alevlenmesine kadar geçen sürede azalma her iki çalışmada da görülmüştür, ancak yalnızca AUSTRI'de istatistiksel olarak anlamlı fark sağlanmıştır:

	AUSTRI		**VESTRI**	
	Salmeterol+Flutikazon propiyonat (n= 5.834)	Tek başına flutikazon propiyonat (n= 5.845)	Salmeterol+Flutikazon propiyonat (n= 3.107)	Tek başına flutikazon propiyonat (n= 3.101)
Astım alevlenmesi olan gönüllülerin sayısı	480 (%8)	597 (%10)	265 (%9)	309 (%10)

Salmeterol+Flutikazon propiyonat/Flutikazon propiyonat risk oranı (GA: %95)	0,787 (0,698-0,888)	0,859 (0,729-1,012)

Pediyatrik popülasyon:

SAM101667 çalışmasında, 6 ila 16 yaşlarında semptomatik astımı olan 158 çocukta, semptom kontrolü ve akciğer fonksiyonu açısından salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu flutikazon propiyonat dozunun ikiye katlanmasıyla eşit etkililikte bulunmuştur. Bu çalışma alevlenme üzerine etkileri araştırmak için tasarlanmamıştır.

4 ila 11 yaşlarında çocukların (n=428) randomize edildiği bir çalışmada, salmeterol/flutikazon propiyonat kuru toz inhaler (DPI) (50/100 mikrogram, günde iki kez bir inhalasyon) ile salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler (25/50 mikrogram, günde iki kez iki inhalasyon) 12 hafta süreyle karşılaştırılmıştır. 1-12. haftalarda, ortalama pik ekspiratuar akışta başlangıça göre ayarlanmış değişiklik DISKUS grubunda 37,7 L/dk ve inhaler grubunda 38,6 L/dk olmuştur. Her iki tedavi grubunda da kurtarıcı kullanımı gerekmeyen ve semptom olmayan gün ve gecelerde artış görülmüştür.

Gebelik sırasında astımda flutikazon propiyonat içeren ilaçların kullanımı

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

Birinci trimesterde İKS-maruziyeti olan 5362 gebeden oluşan astım kohortunda, 131 tanı konmuş MKM belirlenmiştir; flutikazon propiyonat veya salmeterol+flutikazon propiyonat maruziyeti olan 1612'sinden (%30) 42'sinde MKM tanısı konulduğu belirlenmiştir.1. yılda flutikazon propiyonat ile flutikazon propiyonat olmayan İKS maruziyeti karşılaştırıldığında kadınlarda tanı konulmuş MKM'ler için ayarlanmış olasılık oranı orta şiddette astımlılarda 1,1 (%95 GA: 0,5 – 2,3) ve şiddetli astımlılarda 1,2 (%95 GA: 0,7 – 2) olmuştur. İlk trimesterde tek başına flutikazon propiyonat ile salmeterol+flutikazon propiyonat maruziyeti karşılaştırıldığında MKM riskinde farklılık görülmemiştir. Astım şiddet basamaklarında mutlak MKM riskleri flutikazon propiyonat maruziyeti olan 100 gebelikte 2 ila 2,9 arasında değişmektedir. Bu da Pratisyen Hekimlik Araştırma Veritabanında astım tedavisine maruziyeti olmayan 15.840 gebelikte yürütülen çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırılabilir olmuştur (100 gebelikte 2,8 MKM).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

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

Flutikazon propiyonat

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde inhalasyon yoluyla alınan tek doz flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5-11'i arasında değişmektedir. Astımlı hastalarda inhale flutikazon propiyonata sistemik maruziyet daha düşük düzeyde gözlenmiştir.

Sistemik emilim temelde akciğerlerde meydana gelmekte olup ilk başta hızlı ve sonrasında uzun sürelidir. İnhale dozun kalanı yutulabilir ancak düşük suda çözünürlük ve presistemik metabolizma nedeniyle sistemik maruziyete minimum katkıda bulunur ve oral biyoyararlanımının %1'den az olmasını sağlar. Sistemik maruziyet, inhale dozun artışıyla lineer şekilde artar.

Dağılım:

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu, 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 başlıca sitokrom P450 enzimi CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asite metabolize edilerek sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. CYP3A4 inhibitörleri olarak bilinen ajanlar ile birlikte kullanıldığında flutikazon propiyonata sistemik maruziyet potansiyel olarak artacağından dikkatli olunmalıdır.

Eliminasyon:

Flutikazon propiyonat sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Flutikazon propiyonatın 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

21 günlük salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler 25/50 mikrogram (spacer ile birlikte veya spacer olmaksızın günde iki kez 2 inhalasyon) veya salmeterol/flutikazon propiyonat diskus 50/100 mikgrogram (günde iki kez 1 inhalasyon) tedavilerinin etkisi 4 ila 11 yaşlarında hafif astımlı 31 çocukta değerlendirilmiştir.

Flutikazon propiyonat sistemik maruziyeti spacer ile birlikte kullanılan salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler ile (107 pg sa/mL [%95 GA: 45,7, 252,2]) salmeterol/flutikazon propiyonat diskusta (138 pg sa/mL [%95 GA: 69,3, 273,2]) benzer olmuştur, ancak salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler için daha düşüktür (24 pg sa/mL [%95 GA: 9,6, 60,2]). Salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler, spacer ile birlikte salmeterol/flutikazon propiyonat inhaler ve salmeterol/flutikazon propiyonat diskus için salmeterol sistemik maruziyeti benzer olmuştur (sırasıyla 126 pg sa/mL [%95 GA: 70, 225], 103 pg sa/mL [%95 GA: 54, 200] ve 110 pg sa/mL [%95 GA: 55, 219]).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda ayrı ayrı verilen salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonat çalışmalarında görülen insanlarda kullanıma yönelik tek güvenlilik sorunu aşırı farmakolojik etkilerle ilişkilendirilmiştir.

Hayvan üreme çalışmalarında glukokortikoidlerin 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 umblikal 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. Salmeterol ksinafoat veya flutikazon propiyonat genetik toksisite potansiyeli göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HFA 134a

6.2. Geçimsizlikler
Geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Donmaktan ve doğrudan gün ışığından koruyunuz. Aerosol tüplerindeki bütün inhalasyon ilaçlarında olduğu gibi, terapötik etki aerosol tüpü soğuk olduğunda azalabilir.

Basınçlı tüp 50 °C'den yüksek sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır. Aerosol tüpü delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
120 doz, dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp

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 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 başparmağını 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**.**

RESPİRO'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.

RESPİRO inhalerin 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 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 ısırmaması söylenmelidir.
6. Hasta ağzından nefes almaya başladığı sırada halen düzenli ve derin şekilde nefes alır haldeyken inhalerin üst kısmına bastırarak RESPİRO 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 takması 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

Hastalar inhalerini haftada en az bir kez temizlemelidir.

- Kapağı çıkartmalıdır.
- Tüpü plastik kabından çıkarmamalıdır.
- Ağızlık kısmının içini, dışını ve plastik kabı kuru bir bez veya mendille silmelidir.
- Kapağı doğru yönde geri takmalı; 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
E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
232/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 12.05.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ