

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AİRPLUS 25/250 mcg inhalasyon için aerosol

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Salmeterol ksinafoat*	36,25 mcg
Flutikazon propiyonat	250,00 mcg

\* 25 mcg Salmeterol'e eşdeğer

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için aerosol.

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş homojen süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf 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:

AİRPLUS sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

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

Hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli, aldıkları AIRPLUS 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 kullanımını 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 AIRPLUS 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 AIRPLUS verilmelidir.

Not: AIRPLUS 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 mikrogram flutikazon propiyonat yaklaşık 200 mikrogram beklometazon dipropiyonata (CFC içeren) veya budesonide eşdeğerdir. Bireysel olarak bir hastada önerilen rejimin dışında dozajların gerekmesi durumunda, uygun beta agonisti ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

Tavsiye edilen dozlar:

Astım

Erişkinler ve 12 yaş ve üstündeki adolesanlar:

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

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

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

Astımın hızlı şekilde kontrol edilmesi gereken, orta dereceli inatçı astımı olan erişkin veya adolesan hastalarda (hastanın günlük semptomlarına, günlük kurtarma ilacı kullanımına ve orta ila şiddetli hava yolu sınırlamasına göre tanımlanır), kısa süreli bir AIRPLUS 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. AIRPLUS'ın hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. AIRPLUS 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 kombinasyon dozunun tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir (Bkz. 5.1 Klinik Çalışmalar).

##### Kullanımı:

Hastalara inhalasyon için aerosolü nasıl kullanacakları ve bakımını nasıl yapacakları konusunda bilgi verilmeli ve inhale ilacın akciğerlere optimum dağıtımını sağlamak üzere kullanım teknikleri kontrol edilmelidir. Hasta inhalasyon için aerosolü 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:**

AİRPLUS, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon için aerosolün doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

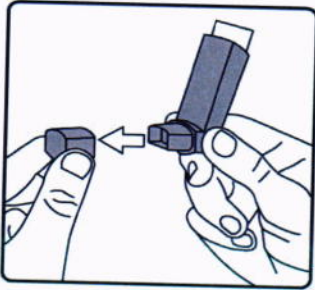
İnhalasyon sırasında hastalar tercihen oturmalı veya ayakta durmalıdır. İnhalasyon için aerosol dik konumda kullanım için tasarlanmıştır.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her uygulamadan sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon için aerosolün doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

**İnhalasyon için aerosolün kullanım talimatı**

İnhalasyon için aerosolün test edilmesi:

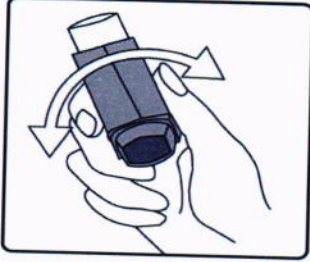


İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon için aerosolü iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon için aerosolün tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. İnhalasyon için aerosol her sıkımdan önce sallanmalıdır.

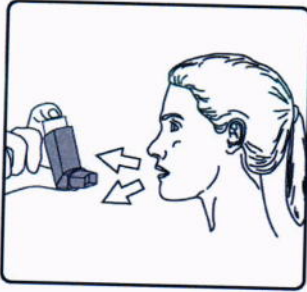
İnhalasyon için aerosol bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı ve inhalasyon için aerosol ile boşluğa iki kez sıkım yapmalıdır.

İnhalasyon için aerosolü kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon için aerosolü her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



3. İnhalasyon için aerosolü baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon için aerosolün tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



5. Ağızınızdan yavaş ve derin nefes alınız ve aynı anda bir puf doz boşaltmak için inhalasyon için aerosolün üst kısmına basınız.



6. Nefesinizi yaklaşık 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağızınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon için aerosolün üst kısmından çekiniz. Sonra yavaşça ağızınızdan nefes veriniz. İnhalerin içine nefes vermektten kaçınız.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.
8. Daha sonra, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağızınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.
9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 4, 5 ve 6. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon için aerosolü etkin hale getirmeden hemen önce mümkün olduğunca yavaş bir şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hastalar aynanın önünde ilk birkaç uygulama için pratik yapmalıdırlar. Eğer hastalar inhalasyon için aerosolün üstünden veya ağızlarının yanından buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

### **İnhalasyon için aerosolün temizlenmesi**

İnhalasyon için aeorolü haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağını çıkarınız.
2. Tüpü plastik gövdeden çıkarmayınız.
3. Kuru bir bez veya kumaş ile ağızlığın içini ve dışını ve plastik gövdeyi siliniz.
4. Ağızlık kapağını doğru bir şekilde yerleştiriniz. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulamayınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda AIRPLUS 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 AIRPLUS inhalasyon için aerosol ile verilen maksimum onaylı flutikazon propiyonat dozu, günde iki kez 100 mikrogram'dır.

4 yaşından küçük çocuklarda AIRPLUS inhalasyon için aerosol kullanımına ilişkin veri yoktur.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

- AIRPLUS hafif astım tedavisi için önerilmez.
- AIRPLUS 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 AIRPLUS tedavisi başlatılmamalıdır.
- AIRPLUS ile tedavi sırasında ciddi astım kaynaklı yan etkiler ve alevlenmeler meydana gelebilir. AIRPLUS tedavisine başlandıktan sonra astım semptomları kontrol edilmezse veya kötüleşirse hastalara tedaviye devam etmeleri, ancak doktorlarına danışmaları gerektiği söylenmelidir.
- Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.
- Astım semptomlarının hafifletilmesi için kısa etkili bronkodilatörlerin artan kullanımı astım kontrolünün kötüleştiğini göstermektedir ve hasta, bir hekim tarafından incelenmelidir.
- Astım kontrolündeki ani ve progresif bir kötüleşme potansiyel anlamda yaşamı tehdit edicidir ve hastalar acil tıbbi yardım almalıdır. Kortikosteroid tedavisi dozunun artırılması düşünülmelidir. Hasta ayrıca mevcut AIRPLUS dozunun yeterli astım kontrolü sağlayamadığı durumlarda tıbbi açıdan incelenmelidir. Ek kortikosteroid tedavilerinin kullanımı düşünülmelidir.
- Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.
- Astım semptomları kontrol edildiğinde AIRPLUS dozunun kademeli şekilde azaltılması düşünülmelidir. Tedavi dozu azaltılırken hastaların düzenli şekilde incelenmesi önemlidir. AIRPLUS'in en düşük etkin dozu kullanılmalıdır. AIRPLUS ile tedavi aniden kesilmemelidir.
- Tüm inhale ilaç içeren kortikosteroidlerde olduğu gibi AIRPLUS, pulmoner tüberkülozlu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.
- Seyrek şekilde AIRPLUS yüksek terapötik dozlarda kardiyak aritmi (örn, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol ve atrial fibrilasyon) ve serum potasyumunda hafif geçici bir düşmeye



neden olabilir. Bu nedenle AIRPLUS şiddetli kardiyovasküler bozukluk, kalp ritim anomalileri, diabetes mellitus, tirotoksikoz, düzeltilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum düzeylerine eğilimli olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

- Seyrek şekilde kan glukoz düzeylerinde artışlar bildirilmiş olup, Diabetes mellitus öyküsü olan hastalara bu ilaç reçete edilirken bu dikkate alınmalıdır.
- Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamadan sonra hırıltıda hızlı bir artışla paradoksikal bronkospazm meydana gelebilir. AIRPLUS 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 AIRPLUS tedavisine geçirilirken dikkatli olunmalıdır.
- Özellikle uzun süreli periyotlarda önerilenden yüksek dozlarda olmak üzere tüm inhale kortikosteroid ilaçlarla sistemik etkiler meydana gelebilir. Bu etkiler oral kortikosteroidlere kıyasla çok daha seyrek meydana gelmektedir. Olası sistemik etkiler Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikleri, adrenal süpresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu, katarakt ve glokoma içermektedir. Bu nedenle hastaların düzenli şekilde incelenmesi ve inhale kortikosteroid dozunun astımın etkinlik kontrolünün sürdürüldüğü en düşük doza indirilmesi önemlidir.
- İnhalasyon kortikosteroidlerin yüksek dozlarıyla hastalarda uzun süreli tedavi adrenal süpresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. Yüksek flutikazon dozu (tipik olarak  $\geq 1000$  mcg/gün) kullanan çocuklar ve <16 yaşındaki adolesanlar özellikle riskli olabilir. Çok seyrek vakalarda ayrıca 500 ila <1000 mcg arasındaki flutikazon propiyonat dozlarıyla adrenal süpresyon ve akut adrenal kriz tanımlanmıştır. Akut adrenal krizi tetikleme potansiyeli olan durumlar travma, cerrahi, enfeksiyon veya dozdaki herhangi bir hızlı azalmayı içermektedir. Görülen semptomlar tipik olarak belirsizdir ve anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, azalan bilinç düzeyi, hipoglisemi ve nöbetleri içerebilir. Stres veya elektif cerrahi periyotlarında ek sistemik kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir.
- Salmeterol ve flutikazon propiyonatın sistemik emilimi büyük ölçüde akciğerlerde gerçekleşmektedir. Bir ölçülü doz inhaler ile bir spacer cihazının kullanımı akciğerlere ilaç salınmasını arttırabildiğinden, bunun sistemik yan etki riskinde bir artışa neden olma potansiyeli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Tek doz farmakokinetik veriler,

salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun ölçülü doz inhalerinin Volumatik spacer cihazı ile kullanımının AeroChamber Plus spacer cihazı ile kullanımına kıyasla salmeterol ve flutikazon propiyonat sistemik maruziyetini iki kat arttırabilme ihtimalini göstermiştir.

- İn hale flutikazon propiyonat tedavisinin yararları oral steroid ihtiyacını minimize edecektir, ancak oral steroidlerden bu ilaçla tedaviye geçirilen hastalarda uzun bir süre adrenal rezervde azalma riski devam edebilir. Daha önce yüksek doz acil kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyan hastalar da riskli olabilir. Strese neden olması muhtemel acil ve elektif durumlarda daima rezidüel yetmezlik olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Adrenal yetmezlik boyutu, elektif prosedürlerden önce uzman önerisi gerektirebilir. Ritonavir plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu ciddi şekilde arttırabilir. 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, AIRPLUS ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir.
- Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.
- Büyük ölçekli bir klinik çalışmada (Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması – SMART) veriler Afro-Amerikalı hastalarda, plaseboya kıyasla salmeterol kullanımı sırasında solunum ile ilişkili ciddi olay veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmüştür. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle siyah Afrikalı veya Afro-Karayip kökenli hastalara, AIRPLUS 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 arttırmaktadır. 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.
- İnhalasyon kortikosteroidi ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adolesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altında almak için, hem inhalasyon kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

Diğer beta 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 inhalasyon dozlamadan sonra flutikazon propiyonatın düşük plazma konsantrasyonları elde edilmektedir. Bu nedenle flutikazon propiyonat aracılı klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri muhtemel değildir.

Sağlıklı deneklerde intranasal flutikazon propiyonat ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, günde iki kez ritonavir (oldukça potent bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü) 100 mg dozu flutikazon propiyonat plazma konsantrasyonlarını yüzlerce kat arttırmış ve serum kortizol konsantrasyonlarının belirgin şekilde azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşime ilişkin bilgiler inhalasyon 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 arttırmıştır. Bu etki tek başına flutikazon propiyonata kıyasla plazma kortizol düzeyinde daha fazla düşüğe neden olmuştur. İtrakonazol gibi diğer potent CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin de, sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini arttırması beklenmektedir. Dikkatli olunması ve bu ilaçlarla uzun süreli tedaviden mümkünse kaçınılması önerilmektedir.

#### Salmeterol

Potent CYP3A4 inhibitörleri 15 sağlıklı denekte 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanımı, plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışa neden olmuştur ( $C_{maks}$  1.4 kat ve EAA 15 kat). Bu etki tek başına salmeterol ve ketokonazol tedavisine kıyasla salmeterol tedavisinin diğer sistemik yan etki insidansında (örn, QTc aralığında uzama ve palpasyonlar) bir artışa neden olabilir.

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

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

#### Orta düzeyde CYP 3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı denekte 6 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve eritromisin (oral yolla günde bir kez 500 mg) uygulanımı, salmeterol maruziyetinde küçük ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artışa neden olmuştur ( $C_{maks}$  1.4 kat ve EAA 1.2 kat). Eritromisinin birlikte uygulanımı herhangi bir ciddi yan etki ile ilişkilendirilmemiştir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon:**

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

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

AİRPLUS inhalasyon için aerosolün doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

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

### **Laktasyon dönemi**

Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonatın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili deneyimler yetersizdir. Emzirme döneminde tercihen kullanılmamalıdır. Salmeterol süte geçer. Terapötik dozlarda inhale edilen salmeterol ve flutikazon propiyonatın plazma düzeyleri çok düşüktür ve buna bağlı olarak anne sütündeki konsantrasyonların düşük olması muhtemeldir.

Bu, sütünde düşük ilaç konsantrasyonları ölçülen emziren hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Veri bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

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

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

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Ağız ve boğazda kandidiyazis, pnömoni, bronşit

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kütanöz duyarlılık reaksiyonları

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

### **Endokrin hastalıkları**

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

Bilinmiyor: Depresyon, huzursuzluk (çoğunlukla çocuklarda)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Tremor

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Palpitasyon

Yaygın olmayan: Taşikardi

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

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit, 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 kırıklar

Çok seyrek: Artralji, miyalji

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

AİRPLUS ile doz aşımına ilişkin klinik çalışmalardan elde edilmiş veri yoktur, ancak her iki madde ile doz aşımına yönelik veriler aşağıda sunulmaktadır:

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

Akut: Önerilenden yüksek flutikazon propiyonat dozlarının akut inhalasyonu adrenal fonksiyonunda geçici süpresyona neden olabilir. Adrenal fonksiyonu plazma kortizol ölçümleri ile doğrulandığı gibi birkaç günde normale döndüğünden bu doz acil tedavi gerektirmemektedir. İnhalasyon flutikazon propiyonat ile kronik doz aşımı adrenal süpresyon riskini doğurmaktadır. Adrenal rezervin izlenmesi gerekli olabilir. Flutikazon propiyonat ile doz aşımı vakalarında semptom kontrolü için uygun dozda AİRPLUS tedavisine yine de devam edilebilir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta 2 adrenerjik reseptör agonistleri (inhale)

Kortikosteroidler (inhale)

ATC kodu: R03AK06

Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 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 propiyonat kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu \*\*Toplam kontrol sağlanana veya çalışma ilacının en yüksek dozuna erişilene kadar 12 haftada bir arttırılmıştır. OAKS, 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 deneklerin %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 propionat 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 Alınmamış (TC) Astım Sağlanan Hastaların Oranı				
Çalışma Öncesi Tedavi	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
İKS yok (tek başına kısa etki süreli beta agonisti (KESBA))	%78	%50	%70	%40
Düşük doz İKS (≤ 500 mcg beklometazon dipropiyonat (BDP) veya eşdeğer/gün)	%75	%44	%60	%28
Orta doz İKS (>500-1000 mcg beklometazon dipropiyonat (BDP) veya eşdeğer/gün)	%62	%29	%47	%16
3 tedavi düzeyinde birleştirilmiş bulgular	%71	%41	%59	%28

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

\*\*Toplam astım kontrolü; semptom yok, KESBA kullanımı yok, beklenen akciğer fonksiyonunun  $\geq$ %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 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 kombinasyonu kullanımının güvenilirlik 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], 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 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.

#### Çok Merkezli Salmeterol Astım Araştırma Çalışması (SMART)

SMART çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu 28 haftalık bir çalışma olup ABD'de yapılan, hastanın normal astım tedavisinde ek olarak 13.176 hastanın salmeterol (günde iki kez 50 µg) ve 13.179 hastanın plasebo grubuna atandığı bir çalışmaydı. ≥12 yaşında olan, astım tanısı konulan ve astım ilacı kullanmakta olan (ancak bir UESBA değil) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya girişte başlangıçta İKS 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

Hasta grubu	Primer sonlanma olayı sayısı/hasta sayısı		Bağıl 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)
<b>Afro-Amerikalı hastalar</b>	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

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

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

	Sekonder sonlanma olayı sayısı/hasta sayısı		Bağıl 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)
<b>İnhale steroid kullanmayan hastalar</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2.39 (1.10, 5.22)</b>
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 beta 2 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 kombinasyonunun 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 beta 2 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 kombinasyonunun 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.

50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 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 kombinasyonu kuru toz inhaleri/inhalasyon için aerosolü, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol kuru toz inhaleri/inhalasyon için aerosolü, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat) kuru toz inhaleri/ inhalasyon için aerosolü veya plasebo ile yapılan tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatörden 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 N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 50/500 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) p değeri	Geçerli değil	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00) 0.0521
Risk oranı, komponentlerine karşı salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 50/500 GA p değeri	Geçerli değil	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	Geçerli değil

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 (salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonunun plaseboya karşı risk oranı: 1.64, % 95 GA: 1.33 ve 2.01 arasında,  $p < 0.001$ ). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; tedavi sırasında birincil olarak pnömoniyeye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 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 salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu 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:

AİRPLUS, farklı etki şekline sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içermektedir. İki etkin maddenin ilgili etki mekanizmaları aşağıdaki tartışılmaktadır.

Salmeterol:

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

Flutikazon propiyonat:

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

Salmeterol:

#### Emilim:

Salmeterol akciğerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma düzeyleri terapötik etkinin bir belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 pg/ml veya daha az), plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zor olduğundan salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı veriler bulunmaktadır. Salmeterol ksinafoatın düzenli kullanımını takiben, 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  $\alpha$ -hidroksisalmeterole (alifatik oksidasyon) metabolize edildiğini göstermiştir.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 5.5 saattir. Salmeterol %60 dışkı ile %25 idrar ile itrah edilir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.



Flutikazon propiyonat:

Emilim:

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

Dağılım:

Flutikazon propiyonat kinetiği yüksek plazma klirensi (1150 mL/dak), kararlı durumda yüksek dağılım hacmi (yaklaşık 300 L) ve yaklaşık 8 saatlik terminal yarı ömürle karakterizedir.

Plazma proteinine bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Artan inhale dozla sistemik maruziyette doğrusal bir artış söz konusudur.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 norflurannın 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. Direkt gün ışığından ve donmaktan koruyunuz. Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

AİRPLUS 25/250 mcg inhalasyon için aerosol, 120 dozluk aerosol tüplerde karton kutuda, kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Neotec İnhaler İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3 Arifiye / Sakarya

Telefon numarası: 0850 201 23 23

Faks numarası: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

**8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

253/36

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**