Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/588/saltif-9-50-100-mcg-inhalasyon-icin-toz-iceren-60
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/R03AC

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALTİF 9/50/100 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Tiotropium bromür anhidrus*	10,9 mcg
Salmeterol ksinafoat*	72,7 mcg
Flutikazon propiyonat	100 mcg

*9 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

*50 mcg Salmeterol'e eşdeğer.

Yardımcı madde:

Laktoz	12,8164 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister

Blisterlenebilen alu folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltmak amacıyla kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

Erişkinler için önerilen dozu, günde iki kez bir inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde-yapılmalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

SALTİF sadece oral inhalasyon içindir.

SALTİF inhalasyon tozu kapsülleri yalnızca kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir.

İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her doz uygulamasından 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.

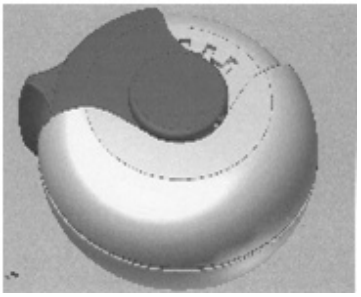
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermelidir.

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

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

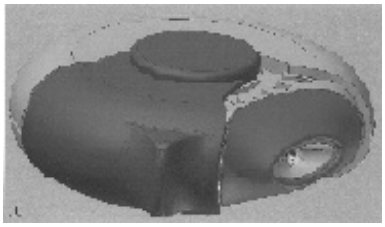
KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazının üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazını kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

SALTİF İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda inhalasyon cihazını korur.

1. Açma?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazının ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2. İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağzınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.

  Unutmayınız, asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız, nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağzınızdan uzaklaştırınız.

- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3. Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrekleri bozuk olan hastalar SALTİF'i önerilen dozlarda kullanabilirler. Ancak, esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda SALTİF kullanımı yakından izlenmelidir. (bkz 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerleri bozuk olan hastalar SALTİF'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda tiotropium kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu yaş grubunda (18 yaş altı) SALTİF kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar SALTİF'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropiuma ya da oksitropiuma, salmeterole, flutikazon propiyonata ve/veya ürünün içindeki yardımcı madde laktoza karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiotropium

SALTİF bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

SALTİF uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinerjik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceği, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi $\leq$ 50 mL/dk) SALTİF kullanımı yakından izlenmelidir.

Hastalara, SALTİF'in hatasız bir şekilde nasıl kullanılacağı ögretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjuktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde gelişirse, hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır. Miyotik göz damlalarının, etkili bir tedavi sağlamadıkları kabul edilmektedir.

Antikolinerjik tedavi ile gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine sabep olabilir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

SALTİF hızlı ve kısa etkili bir bronkodilatörün (örneğin salbutamol) kullanımını gerektiren akut belirtileri rahatlatmak için değildir. Hastalara rahatlamak için kullanmaları gereken ilaçları her zaman yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

KOAH'lı hastalarda alevlenme bir enfeksiyon ile ilişkili ise ilave kortikosteroid tedavisi ve antibiyotik uygulanması düşünülmelidir.

SALTİF ile tedavi ani olarak kesilmemelidir, KOAH'lı hastalarda tedavinin kesilmesine semptomatik dekompanzasyon eşlik edebilir ve tedavinin kesilmesi bir hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Salmeterol/flutikazon propiyonatın KOAH'da yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin klinik kanıtlar yetersizdir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat alan KOAH'lı hastalarla yapılan çalışmalarda pnömoni bildirimlerinde artış olmuştur (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler). Alevlenme ve pnömoninin klinik özellikleri sıklıkla birbirleriyle örtüştüğünden, hekimler KOAH'lı hastalarda pnömoni gelişmesi olasılığına karşı dikkatli olmalıdır.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlarla olduğu gibi, aktif veya sessiz akciğer tüberkülozu olan hastalarda SALTİF dikkatli kullanılmalıdır.

SALTİF tirotoksikozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm sempatomimetik ilaçlarla, özellikle terapötik dozlardan daha yüksek dozlarda uygulandıklarında, bazen sistolik kan basıncında ve kalp hızında artış gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Bu nedenle SALTİF sempatomimetik içermesi nedeni ile önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm sempatomimetik ilaçlarla terapötik dozdan daha yüksek dozlarda uygulandıklarında serum potasyum düzeylerinde geçici bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle, düşük serum potasyum düzeylerine eğilimi olan hastalarda SALTİF sempatomimetik içermesi nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır.

Yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında eş zamanlı sistemik ketokonazol kullanımının salmeterol maruziyetini arttırdığı gözlenmiştir. Bu durum QT aralığında uzamaya neden olabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn, ketokonazol) ile SALTİF birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Herhangi bir inhale kortikosteroid özellikle yüksek dozlarda, uzun süre kullanıldığında sistemik etkiler oluşabilir. Oral kortikosteroid uygulamasına göre bu etkilerin oluşma olasılığı çok daha azdır (bkz. 4.9 Doz Aşımı). Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokomu içerir.

Stres yaratması muhtemel acil ve elektif durumlarda adrenal yanıt bozukluğu olasılığı daima akılda tutulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (bkz. 4.9 Doz Aşımı).

Bazı bireyler inhale kortikosteroidlere çoğu hastada olduğundan daha fazla duyarlılık gösterebilir.

Yetersiz adrenal cevap olasılığından dolayı, oral steroid tedavisinden inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçirilen hastalar yakından izleyerek tedavi edilmeli ve adrenal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipotalamik pituiter adrenal aks (HPA) fonksiyonlarının düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekmektedir. İnhale flutikazon propiyonat tedavisine başlandığında, sistemik steroid dozu kademeli olarak azaltılmalıdır.

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile nadiren kan glukoz düzeylerinde artış rapor edilmiştir (*bkz.* 4.8 İstenmeyen Etkiler) ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalara SALTİF reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

SALTİF kapsülleri yalnızca inhalasyon cihazı ile kullanılmalıdır.

Laktoz uyarısı;
SALTİF yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiotropium

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium bromür, KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ile beraber, ilaç etkileşimine yönelik klinik bulgular görülmeksizin kullanılmıştır; sempatomimetik bronkodilatatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.

İki klinik araştırmadan, tiotropiumun diğer antikolinerjik ilaçlar ile birlikte uygulanmasına yönelik sınırlı bilgiler elde edilmiştir. KOAH hastaları (n=64) ve sağlıklı gönüllülerde (n=35) kronik tiotropium uygulamasıyla birlikte akut tek doz ipratropium bromür uygulaması, advers olaylarda artış, vital bulgular ya da elektrokardiyografik bulgularda değişiklik ile ilişkili değildi. Ancak, diğer antikolinerjik ilaçların tiotropium ile birlikte kronik olarak uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Kullanımı zorunlu olmadıkça, selektif veya selektif olmayan beta-blokörlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

Normal şartlar altında, inhalasyon yolu ile uygulanmasından sonra, geniş ilk geçiş metabolizması ve karaciğer ve bağırsakta sitokrom P450 3A4'ün aracılık ettiği yüksek sistemik klerens sonucu, flutikazon propiyonatın düşük plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Bu nedenle, flutikazon propiyonatın aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olası değildir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, ritonavirin (oldukça güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörü), flutikazon propiyonatın plazma konsantrasyonlarını büyük oranda artırabildiğini ve serum kortizol konsantrasyonlarında anlamlı azalmaya yol açtığını göstermiştir. Pazarlama sonrası kullanım sırasında intranazal veya inhale flutikazon propiyonat ve ritonavir alan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil sistemik kortikosteroid etkiler ile sonuçlanan klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça, ritonavir ve flutikazon propiyonatın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Çalışmalar, diğer sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin, serum kortizol konsantrasyonlarında önemli bir düşüş olmadan flutikazon propiyonata sistemik maruziyette ihmal edilebilir (eritromisin) ve küçük (ketokonazol) artışlara neden olduklarını göstermiştir. Bununla birlikte, flutikazon propiyonata sistemik olarak maruz kalma potansiyeli artacağından, güçlü P450 3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Bir ilaç etkileşim çalışmasında eşzamanlı sistemik ketokonazol kullanımının plazma salmeterol maruziyetini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir (C_{maks} 1.4 kat ve EAA 15 kat), bu durum QTc aralığında uzamaya neden olabilir (Bkz. 5.2 Farmakokinetik Özellikler). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn, ketokonazol) ile salmeterol birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

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).

Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar:
Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilen hastalarda SALTİF kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır ya da bu ajanların kesilmesinden 2 hafta sonra SALTİF başlanmalıdır. Salmeterolün vasküler sistemdeki etkisi bu ajanlar ile artabilir.

Steroidler ile birlikte tedavi $beta_2$ agonistlerin muhtemel hipokalemik etkisini kuvvetlendirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Tiotropium ile ilgili olarak, gebelik sırasında ilaç temasına yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişmeye yönelik direkt ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir.

Gebelikte salmeterol/flutikazon propiyonat kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar salmeterol/flutikazon propiyonatın 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 fötal etkilerini açığa çıkarmıştır.

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.

İlaç kullanımı ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa olan olası bir riskten fazla ise düşünülmelidir.

SALTİF, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

SALTİF'in insan sütüyle atılımı bilinmemekte olup, emziren kadınlarda bir çalışma bulunmamaktadır. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir. Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonatın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili deneyimler yetersizdir. 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 hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

SALTİF, emzirme döneminde tercihen kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

SALTİF'in üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

Tiotropium için tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir. Salmeterol ve flutikazon propiyonatın üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkisine yönelik veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Baş dönmesi ve bulanık görme olaylarının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı solunumda ani artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum hızlı ve kısa etkili inhale bronkodilatör ile hemen tedavi edilmelidir. SALTİF kullanımı hemen kesilmeli, hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

SALTİF içeriğindeki tiotropium ile ilgili listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinerjik özelliklerine bağlanabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalardan ve ilacın onay sonrası kullanımı sırasında yapılan spontan bildirimlerden elde edilen verilerden belirlenmiştir. Klinik araştırma veritabanı, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 26 plasebo kontrollü klinik araştırmada yer alan 9,149 tiotropium hastası ve bunlara ilişkin 11,958 kişi yılı tiotropium temasından oluşmaktadır.

SALTİF, salmeterol ve flutikazon propiyonat içerdiğinden her iki bileşenle de ilişkili olan tipte ve şiddette advers reaksiyonlar görülebilir. Bu iki bileşiğin birlikte verilmesiyle ilave advers etki bildirilmemiştir. Çok yaygın ve yaygın olaylar genellikle klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle spontan verilere dayanmaktadır.

Belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

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).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık	
		Tiotropium	Salmeterol/ Flutikazon propiyonat
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Ağız ve boğazda kandidiyazis		Yaygın
	Pnömoni		Yaygın
	Bronşit		Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Kütanöz duyarlılık reaksiyonları		Yaygın olmayan
	Solunum semptomları (dispne)		Yaygın olmayan
	Anjiyoödem (alerji sonucu yüz ve boğazda şişme)		Seyrek
	Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar		Seyrek
Endokrin hastalıkları	Cushing sendromu		Seyrek
	Cushing benzeri özellikler		Seyrek
	Adrenal süpresyon		Seyrek
	Çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği		Seyrek
	Azalan kemik mineral yoğunluğu		Seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Dehidratasyon	Bilinmiyor	
	Hipokalemi		Yaygın
	Hiperglisemi		Yaygın olmayan

Psikiyatrik hastalıkları	Anksiyete		Yaygın olmayan
	Uyku bozuklukları		Yaygın olmayan
	Hiperaktivite ve iritabilite (temelde çocuklarda) dahil davranış değişiklikleri		Seyrek
	Depresyon		Bilinmiyor
	Huzursuzluk (temelde çocuklarda)		Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın olmayan	
	Baş ağrısı	Yaygın olmayan	Çok yaygın
	Tat bozuklukları	Yaygın olmayan	
	Uykusuzluk	Seyrek	
	Tremor		Yaygın
Göz hastalıkları	Bulanık görme	Yaygın olmayan	
	Katarakt		Yaygın olmayan
	Glokom	Seyrek	Seyrek
	Göz içi basınçta artış	Seyrek	
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Supraventriküler taşikardi	Seyrek	Seyrek
	Ekstrasistol		Seyrek
	Taşikardi	Seyrek	Yaygın olmayan
	Anjina pektoris		Yaygın olmayan
	Palpitasyonlar	Seyrek	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve	Farenjit	Yaygın olmayan	
	Nazofarenjit		Çok yaygın

mediastinal hastalıklar	Boğaz irritasyonu		Yaygın
	Disfoni	Yaygın olmayan	Yaygın
	Öksürük	Yaygın olmayan	
	Bronkospazm	Seyrek	Seyrek
	Paradoksikal bronkospazm		Seyrek
	Epistaksis	Seyrek	
	Larenjit	Seyrek	
	Sinüzit	Seyrek	Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları	Ağız kuruluğu	Yaygın	
	Stomatit	Yaygın olmayan	
	Gastroözofajiyal reflü hastalığı	Yaygın olmayan	
	Konstipasyon	Yaygın olmayan	
	Bulantı	Yaygın olmayan	
	İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil)	Seyrek	
	Gingivit	Seyrek	
	Glossit	Seyrek	
	Orofarenjiyal kandidiyazis	Seyrek	
	Disfaji	Seyrek	
	Diş çürümesi	Bilinmiyor	
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın olmayan	
	Aşırı duyarlılık (ani reaksiyonlar dahil)	Seyrek	
	Ürtiker	Seyrek	
	Kaşıntı	Seyrek	
	Anjiyonörotik ödem	Bilinmiyor	Seyrek

	Deri enfeksiyonu ve deri ülseri	Bilinmiyor	
	Kontüzyonlar		Yaygın
	Deride kuruluk	Bilinmiyor	
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Eklemlerde şişme	Bilinmiyor	
	Kas krampları		Yaygın
	Travmatik kırıklar		Yaygın
	Artralji		Yaygın
	Miyalji		Yaygın
Böbrek ve idrar hastalıkları	İdrar retansiyonu	Yaygın olmayan	
	İdrar yapmada güçlük	Yaygın olmayan	
	İdrar yolu enfeksiyonu	Seyrek	

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

Tiotropium

Yüksek dozlarda tiotropium, antikolinerjik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 282 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinerjik istenmeyen etki görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, günde bir kez 141 mg dozunda tekrarlı inhalasyonları izleyerek, ağız kuruluğu ile birlikte bilateral konjonktivit görülmüş ve bu durum tedavi halen sürmekte iken ortadan kaybolmuştur. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 36 mikrogram tiotropium dozları ile uygulanan çok-dozlu bir çalışmada gözlenen tiotropiuma bağlanabilecek tek istenmeyen olay, ağız kuruluğu olmuştur.

Tiotropiumun oral yoldan alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Semptomlar ve bulgular

Salmeterolün aşırı dozu ile beklenen belirtiler ve bulgular tremor, baş ağrısı, taşikardi, sistolik kan basıncında artış ve hipokalemi gibi tipik aşırı $beta_2$-adrenerjik stimülasyonuna bağlıdır. Flutikazon propiyonatın onaylanan dozlarını aşan dozlarda akut inhalasyonu geçici olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin baskılanmasına yol açabilir. Bu durum acil önlem alınmasını gerektirmez; adrenal fonksiyonlar birkaç gün içinde eski haline döner.

Eğer onaylanan salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun üzerindeki dozlar uzun süre alınmaya devam edilirse anlamlı derecede adrenokortikal supresyon oluşabilir. Özellikle onaylanan dozun üzerinde uzun süre (birkaç ay ya da yıl) ilaca maruz kalan çocuklarda çok seyrek olarak akut adrenal krizler ile ilgili bildiriler bulunmaktadır. Gözlenen özelliklere bilinç kaybı ve/veya konvülsiyonlarla ilişkili hipoglisemi dahildir. Travmaya maruz kalma, cerrahi girişim, enfeksiyon veya inhale flutikazon propiyonat dozunda hızlı azalma gibi durumlar akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlardır.

Hastaların, salmeterol/flutikazon propiyonatı onaylanan dozların üzerindeki dozlarda kullanmaları tavsiye edilmemektedir. Tedavinin düzenli olarak gözden geçirilmesi ve dozun hastalığın etkili kontrolünü sağlayan en düşük onaylı doza azaltılması önemlidir.

Tedavi

Salmeterol/flutikazon propiyonatın doz aşımı için tercih edilen antidotlar, bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılması gereken kardiyoselektif beta-blokör ajanlardır. Eğer salmeterol/flutikazon propiyonat tedavisinin, ilacın beta-agonist bileşeninin aşırı dozundan dolayı kesilmesi gerekiyorsa, uygun kortikosteroid replasman tedavisine başlanması düşünülmelidir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (antikolinerjikler [tiotropium], selektif beta$_2$-adrenoseptor agonistleri [salmeterol] ve glukokortikoidler [flutikazon propiyonat])

ATC kodu:

Tiotropium; ATC Kodu: R03BB04

Salmeterol; ATC Kodu: R03AC12

Flutikazon propiyonat; ATC Kodu: R03BA05

Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinerjik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M_1'den M_5'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunanM_3 reseptörlerinin inhibisyonu gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Antagonizmanın yarışmacı ve geri dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür.

Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M_3 reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinerjik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinerjik etkilere yol açmadan önce kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M_2 reseptörlerinden ayrışması, M_3 reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda M_2'ye karşı M_3 için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt-tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak bölgeye özgü (havayolları üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir.

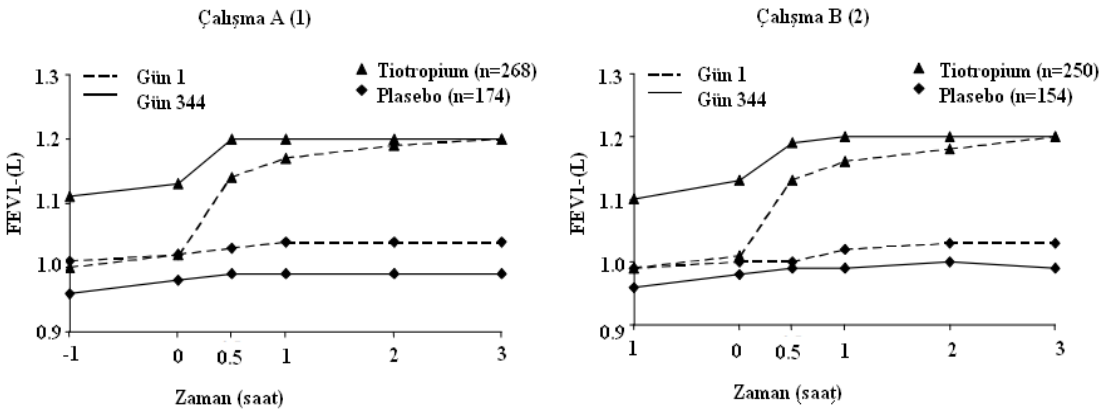
Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium verilmişti) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı.

Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki tane ise ipratropium kontrollü araştırmadan oluşuyordu.

Altı ay süreli araştırmalar, hem salmeterol hem de plasebo kontrollüydü. Bu çalışmalar akciğer fonksiyonları, dispne, KOAH'ta alevlenme değerlendirmelerini ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içeriyordu.

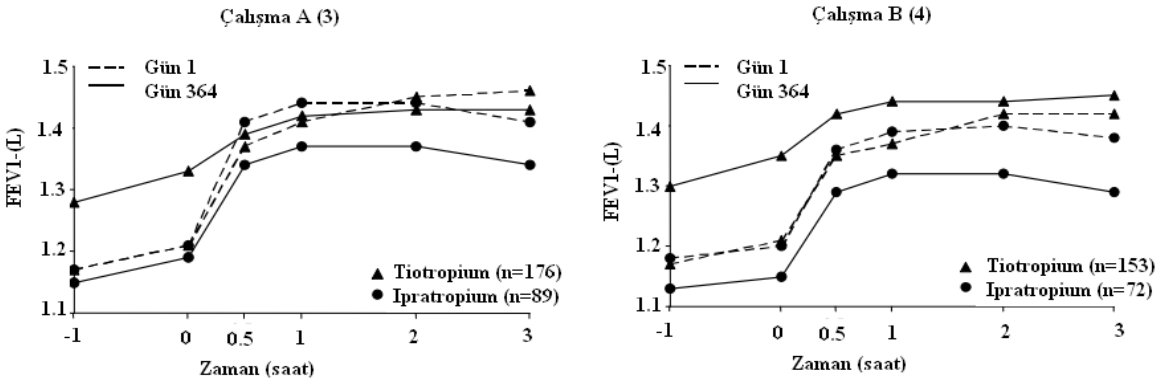
Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV_1 ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açtı ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı oldu. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün gözlenmeye başladı ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşıldı. Tiotropium sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirdi.

Akciğer fonksiyonlarında tiotropium ile görülen iyileşmeler, altı uzun dönemli çalışmada uygulama dönemleri boyunca sürekli oldu (Şekil 1-3). Bu iyileşmeler, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı oldu.



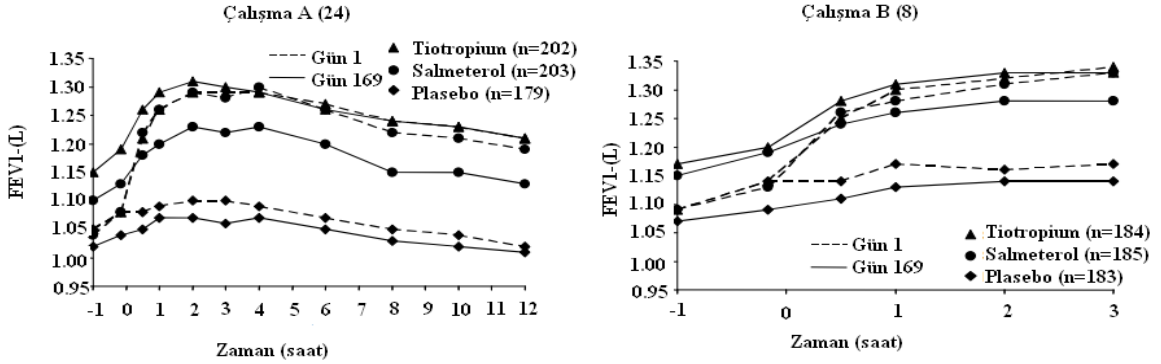
*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Şek. 1: Bir Yıl Süreli, Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, *Gün 1 ve Gün 344'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulanmasından önce ve sonra) Ortalama FEV1 Düzeyleri



*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Şek. 2: Bir Yıl Süreli, İpratropium Kontrollü İki Araştırmada, *Gün 1 ve Gün 364'te Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulanmasından önce ve sonra) Ortalama FEV_1 Düzeyleri



*Ortalama değerler, merkeze ve başlangıç dönemi etkilerine göre uyarlanmıştır.

Şek. 3: Altı Ay Süreli, Salmeterol ve Plasebo Kontrollü İki Araştırmada, * Gün 1 ve Gün 169'da Zaman İçindeki (çalışma ilacı uygulamasından önce ve sonra) Ortalama FEV_1 Düzeyleri

Yüz beş kronik obstrüktif akciğer hastası üzerinde yürütülen bir randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropiumun sabah ya da akşamları uygulanmasından bağımsız olarak, bronkodilatasyonun 24 saatlik doz aralığı boyunca, plaseboya kıyasla kalıcı olduğu gösterilmiştir.

Bir yıla kadar sürelerle yürütülen KOAH araştırmalarında, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:

Tiotropium, dispneyi anlamlı derecede iyileştirdi (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

Tiotropium plaseboya kıyasla, KOAH'taki alevlenmelerin sayısını anlamlı derecede azalttı ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirdi.

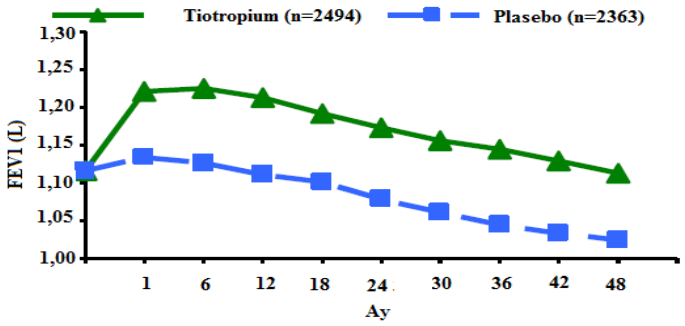
Tiotropium, sağlığa ilişkin yaşam kalitesini, hastalığa özgü St. George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirdi. Bu iyileşme bütün tedavi dönemi süresince kalıcıydı.

Bunlara ek olarak, bir yıl süreli plasebo kontrollü araştırmalarda tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azalttı ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirdi.

Dispnedeki iyileşmenin fonksiyonel aktiviteler üzerindeki etkisi, KOAH hastalarında randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki araştırmada incelenmiştir. Bu araştırmalarda tiotropium, semptomların sınırladığı egzersiz toleransını, plaseboya kıyasla %19.7 ve %28.3 oranında arttırdı.

Elli üç sağlıklı gönüllüyü kapsayan ve spesifik olarak QT incelemesi amacıyla yürütülen bir çalışmada, 12 gün süreyle tiotropium 18 mcg ve 54 mcg (başka bir deyişle terapötik dozun üç katı), EKG'de QT aralıklarını uzatmadı.

5,993 hasta üzerinde yürütülen 4 yıllık bir araştırmada tiotropium ile FEV_1'de elde edilen iyileşmeler 4 yıl boyunca kalıcı oldu, ama FEV_1 değerlerinin yıllık azalma oranı etkilenmedi.



Şek. 4. Dört yıl boyunca tiotropium ve plasebo gruplarında sabah doz öncesi (çukur) FEV_1 değerleri. Randomizasyon sonrası tüm zaman noktaları için $P<0.001$.

Tedavi sırasında, ölüm riskinde %16 azalma vardı. Ölüm insidans oranı plasebo grubunda 100 hasta yılı başına 4.79, buna karşın tiotropium grubunda 100 hasta yılı başına 4.10 bulundu

(olasılık oranı (tiotropium/plasebo) = 0.84, %95 GA = 0.73, 0.97). Tiotropium tedavisi solunum yetmezliği riskini %19 azalttı (100 hasta yılı başına 2.09'a karşı 1.68 olgu, göreceli risk (tiotropium/plasebo) = 0.81, %95 GA = 0.65, 1.00).

Salmeterol

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan bir uzun yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir beta$_2$-adrenoseptör agonistidir.

Salmeterolün bu farmakolojik özellikleri histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve kısa etkili konvansiyonel beta$_2$-agonistlerin önerilen dozlarına göre en az 12 saat süren, daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar.

İn vitro testler salmeterolün, insan akciğerlerinde histamin, lökotrienler ve prostaglandin D_2 gibi mast hücresi mediatörlerinin salıverilmesinin güçlü ve uzun süreli bir inhibitörü olduğunu göstermiştir.

İnsanda salmeterol inhale edilen alerjenlere karşı erken ve geç faz yanıtlarını inhibe eder; geç faz yanıtı önleyici etkisi tek bir dozu takiben 30 saat boyunca, bronkodilatör etki sona erdiğinde bile devam eder. Tek bir salmeterol dozu bronşiyal aşırı cevaplılığı azaltır. Bu özellikler salmeterolün ilave olarak non-bronkodilatör aktivitesi olduğunu göstermektedir ancak bu etkinin klinik açıdan anlamı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu mekanizma kortikosteroidlerin anti-enflamatuvar etki mekanizmasından farklıdır.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat, tavsiye edilen dozlarda inhalasyon yoluyla verildiğinde akciğerlerde güçlü bir antienflamatuvar etki gösteren ve sistemik olarak verilen kortikosteroidlerle gözlenen yan etkiler olmadan astımın belirtilerini ve alevlenmelerini azaltan bir glukokortikoidtir.

İnhale flutikazon propiyonat ile kronik tedavi boyunca, günlük adrenokortikal hormon salıverilmesi, çocuklar ve yetişkinlerde tavsiye edilen en yüksek dozlarda bile genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Diğer inhale steroidlerden inhale flutikazon propiyonata geçildikten sonra, günlük adrenokortikal hormonların salıverilmesi geçmişte ve halen aralıklı oral steroid kullanımına rağmen tedricen düzelir, böylece inhale flutikazon propiyonat ile normal adrenal

fonksiyon değerlerine dönüldüğü gösterilmiş olur. Adrenal rezerv de kronik tedavi sırasında, stimülasyon testinde normal bir artışla ölçüldüğü üzere normal kalır. Bununla birlikte önceki tedaviden kalan herhangi bir rezidüel adrenal bozukluğun önemli bir süre devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

KOAH hastalarında klinik çalışmalar

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 mikrogramlık salmeterol/flutikazon propiyonatın 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 propiyonatın düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu hızlı ve anlamlı derecede düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. 12 aylık periyod boyunca KOAH alevlenme riski ve ilave oral kortikosteroid ihtiyacı anlamlı derecede azalmıştır. Aynı zamanda hastaların sağlık durumunda da anlamlı derecede düzelme olmuştur.

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

TORCH çalışması (TOwards a Revolution in COPD Health; KOAH'ta devrime doğru):

TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonat, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat) veya plasebo ile yapılan tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatatörden önce) FEV1'i beklenen normal değerin % 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 için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır (Tablo 1).

Tablo 1.

	Plasebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/500 N=1533
3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm				
Ölüm sayısı (%)	231 (%15.2)	205 (%13.5)	246 (%16.0)	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) 0.052[1]
Risk oranı, komponentlerine karşı salmeterol/flutikazon propiyonat 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 analizin sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış P değeri

Salmeterol/flutikazon propiyonat, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskini % 17.5 oranında azaltmıştır (Risk Oranı 0.825 (% 95 GA 0.68, 1.00, p = 0.052; tümü ara

analizler için ayarlanmıştır). Plaseboya kıyasla, üç yıllık süre içinde herhangi bir zamanda herhangi bir nedenden dolayı şekillenen ölümlerde, salmeterol ile % 12 azalma (p = 0.180) ve FP ile % 6 artış (p = 0.525) olmuştur.

Cox'un Orantısal Risk modelinin kullanıldığı destekleyici bir analiz, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskinde % 19 azalma gösteren salmeterol/flutikazon propiyonat için 0.811'lik (%95 GA 0.670, 0.982, p = 0.031) bir risk oranı olduğunu göstermiştir. Model önemli faktörler (sigara içme durumu, yaş, cinsiyet, bölge, başlangıç FEV_1 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 için % 4.7'dir (Tablo 1).

Plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ve % 31 arasında; p < 0.001) oranında azaltmıştır. Salmeterol/flutikazon propiyonat alevlenme oranını, salmeterol ile karşılaştırıldığında % 12 (% 95 GA: % 5 ve % 19 arasında; p = 0.002), FP ile karşılaştırıldığında da % 9 (% 95 GA: % 1 ve % 16 arasında; p = 0.024) oranında azaltmıştır. Plaseboya kıyasla salmeterol ve FP alevlenme oranını anlamlı derecede sırasıyla % 15 (% 95 GA: % 7 ve % 22 arasında; p < 0.001) ve % 18 (% 95 GA: % 11 ve % 24 arasında; p < 0.001) oranında azaltmıştır.

St George Solunum Anketi (SGSA) ile ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, plaseboya kıyasla tüm aktif tedavi yöntemleri ile düzelmiştir. Üç yıl boyunca salmeterol/flutikazon propiyonat ile sağlanan ortalama düzelme plaseboya kıyasla - 3.1 birim (% 95 GA: - 4.1 ve - 2.1 arasında; p < 0.001), salmeterole kıyasla - 2.2 birim (p < 0.001) ve FP'ye kıyasla - 1.2 birimdir (p = 0.017).

Üç yıllık tedavi süresi boyunca, FEV_1 değerleri salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (3 yıl boyunca ortalama fark 92 ml, % 95 GA: 75 – 108 ml; p < 0.001). FEV_1'i düzeltmede salmeterol/flutikazon propiyonat salmeterolden veya FP'den daha etkilidir. (salmeterol için ortalama fark 50 ml, p < 0.001 ve FP için 44 mL'dir, p < 0.001).

Advers olay olarak bildirilen pnömoninin 3 yıllık tahmini olasılığı plasebo için % 12.3, salmeterol için % 13.3, FP için % 18.3 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için % 19.6'dır (salmeterol/flutikazon propiyonatın 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 pnömoniye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (plasebo % 5.1, salmeterol % 5.1, FP % 5.4 ve salmeterol/flutikazon propiyonat %6.3; plaseboya karşı salmeterol/flutikazon propiyonat için risk oranı: 1.22, % 95 GA: 0.87 ve 1.72 arasında, $p = 0.248$). Göz bozuklukları, kemik bozuklukları ve hipotalamus hipofiz-adrenal eksen bozuklukları ile ilgili advers olayların insidansı düşüktür ve tedaviler arasında farklılık gözlenmemiştir. Salmeterol alan tedavi gruplarında kardiyak advers olaylarında artış olduğuna dair kanıt yoktur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, hedef organ olan akciğerde tutulur.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Hayvanlarda veya insanlarda inhalasyon yoluyla birlikte uygulanan salmeterol ve flutikazon propiyonatın birbirlerinin farmakokinetiğini etkilediğine dair herhangi bir bulgu yoktur.

Bu nedenle farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

15 sağlıklı denekte yapılan plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mcg) ve bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanması plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1.4 kat ve EAA 15 kat). Tekrarlı dozlama ile salmeterol birikiminde bir artış bulunmamaktadır. Üç denekte QTc uzaması veya sinüs taşikardisinin eşlik ettiği palpitasyon nedeniyle, birlikte salmeterol ve ketokonazol uygulaması kesilmiştir. Kalan 12

denekte birlikte salmeterol ve ketokonazol uygulanması kalp hızında, kan potasyumunda veya QTc aralığında klinik açıdan anlamlı bir etki yaratmamıştır. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Emilim:

Tiotropium

Sağlıklı genç gönüllüler tarafından kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastro-intestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir.
Aynı nedenle besinlerin tiotropium absorpsiyonu üzerinde etkili olması beklenmemektedir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenmiştir.

Salmeterol

Salmeterol akciğerlerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma seviyeleri terapötik etkinin belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 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 dolaşımda tayin edilebilir ve kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 100 ng/ml'ye ulaşır. Bu konsantrasyonlar, toksisite çalışmalarında gözlenen kararlı durum konsantrasyonlarından 1000 kez daha düşüktür. Havayolu tıkanıklığı olan hastalarda uzun süreli düzenli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir zararlı etki görülmemiştir.

Flutikazon propiyonat

Her bir inhaler cihazı için flutikazon propionatın mutlak biyoyararlanımı inhalasyon veya intravenöz farmakokinetik verilerin çalışma içerisinde ve çalışmalar arasında karşılaştırılması ile hesaplanmıştır. Sağlıklı erişkin deneklerde mutlak biyoyararlanım iki farklı kuru toz inhaleri ile uygulanan flutikazon propiyonat (%7.8 ve %9.0), basınçlı ölçülü doz inhaler ile uygulanan flutikazon propiyonat (%10.9), basınçlı ölçülü doz inhaler ile uygulanan salmeterol-flutikazon propiyonat (%5.3) ve kuru toz inhaler ile uygulanan salmeterol-flutikazon propiyonat (%5.5) için belirlenmiştir. Astım ya da KOAH hastalarında flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha

az derecede olduğu görülmüştür. Sistemik absorpsiyon başlıca akciğerlerden gerçekleşir ve başlangıçta hızlı olup daha sonra yavaşlamaktadır. Kalan inhale doz yutulabilir, fakat yutulan kısım sudaki düşük çözünürlüğü ve % 1'den daha az oral biyoyararlanımla sonuçlanan presistemik eliminasyonundan dolayı sistemik maruziyete çok az katkıda bulunmaktadır. İnhale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Dağılım:

Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçüldüğünde tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL idi ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azaldı. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL idi. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Salmeterol

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatın plazma proteinlerine bağlanma oranı orta derecede yüksektir (% 91). Kararlı durumdaki dağılım hacmi geniştir.

Biyotransformasyon:

Tiotropium

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Bu durum, sağlıklı genç gönüllülerde bir doz intravenöz uygulamadan sonra %74 oranında değişmemiş maddenin idrarla atılmasıyla belirlenmiştir. Ester yapısındaki tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile parçalanarak, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglikolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler bir miktar ilacın (intravenöz uygulama sonrasında dozun %20'sinden azı), sitokrom P450'ye bağımlı oksidasyon

ve daha sonrasında glutatyon konjügasyonu yoluyla, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize olduğunu düşündürmektedir. Bu enzimatik yol CYP450 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri olan kinidin, ketokonazol ve gestoden ile inhibe edilebilir. Böylelikle CYP450 2D6 ve 3A4, dozun küçük bir bölümünün eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadırlar. Tiotropium, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

Salmeterol

İn vitro bir çalışma salmeterolün sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından büyük oranda α-hidroksisalmeterole (alifatik oksidasyon) metabolize edildiğini göstermiştir.

Flutikazon propiyonat

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:

Tiotropium

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranındaydı. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun %14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. Tiotropiumun renal klerensi, kreatinin klerensini geçer; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Salmeterol

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

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu, yüksek plazma klerensi (1150 ml/dak) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatın renal klerensi ihmal edilebilir düzeydedir (< % 0.2) ve % 5'ten azı metabolitleri şeklindedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tiotropium

Tiotropium, gerek intravenöz uygulama, gerekse kuru toz inhalasyonu sonrasında terapötik aralıkta doğrusal farmakokinetik gösterir.

Salmeterol

Veri mevcut değildir.

Flutikazon propiyonat

İnhale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Tiotropium

Böbrek yetmezliği:

Esas olarak renal ekskresyon ile atılan bütün diğer ilaçlar ile ortaklaşa özellik olarak, böbrek bozukluğu, hem intravenöz infüzyon, hem de kuru toz inhalasyonlarından sonra plazma ilaç konsantrasyonlarında yükselme ve renal ilaç klerensinde azalma ile ilişkiliydi. Yaşlı hastalarda sıklıkla görülen hafif böbrek bozukluğu (CL_{CR} 50-80 mL/dk), tiotropium plazma konsantrasyonlarını hafifçe arttırdı (intravenöz infüzyon sonrasında $EAA_{0\text{-}4saat}$ değerinde %39 artış). Orta ile şiddetli böbrek bozukluğu (CL_{CR} <50 mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlandı ($EAA_{0\text{-}4saat}$ değerinde %82 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulandı.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetersizliğinin tiotropium farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmemektedir. Tiotropium büyük çoğunlukla renal eliminasyon yoluyla (sağlıklı genç gönüllülerde %74) ve enzimatik olmayan basit ester parçalanmasıyla muskarinik reseptörlere bağlanmayan ürünlere ayrılarak vücuttan temizlenmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropiumun renal klerensinde bir azalma ile ilişkiliydi (58 yaşından küçük KOAH hastalarında 326 mL/dk'dan, 70 yaşından büyük KOAH hastalarında 163 mL/dk'ya); bu durum böbrek fonksiyonunun azalmasıyla açıklanabilir. İnhalasyonu izleyerek idrarda tiotropium ekskresyonu %14'ten (sağlıklı genç gönüllüler), %7 civarına (KOAH'ı olan kişiler) azaldı; ancak KOAH'ı olan kişiler arasında plazma konsantrasyonları, kişiler-arası ve kişi-içi değişkenliğe göre karşılaştırıldığında, ilerleyen yaş ile birlikte anlamlı bir değişiklik göstermedi (kuru toz inhalasyonu sonrasında $EAA_{0\text{-}4saat}$ değerinde %43 artış).

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda tiotropium kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Popülasyon farmakokinetiği analizi, astım hastalarıyla ilgili veriler kullanılarak yapılmış (flutikazon propiyonat (FP) için 9 ve salmeterol için 5 klinik çalışma) ve aşağıdakileri göstermiştir:

- Tek başına verilen FP (100 mikrogram) ile karşılaştırıldığında, salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mikrogram) verildikten sonra adolesanlarda ve yetişkinlerde (oran 1.52 [% 90 GA 1.08, 2.13]) ve çocuklarda (oran 1.20 [% 90 GA 1.06, 1.37]) daha yüksek FP maruziyeti görülmüştür.

- Adolesanlara ve yetişkinlere (oran 1.63 [%90 GA 1.35, 1.96]) kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mikrogram) alan çocuklarda daha yüksek FP maruziyeti gözlenmiştir.

- Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, hem adolesanlarda ve yetişkinlerde hem de çocuklarda, salmeterol/flutikazon propiyonatı (50/100 mikrogram) ve FP'ı (100 mikrogram) karşılaştıran 12 hafta kadar süren klinik çalışmalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni üzerindeki etkileri arasında farklılık gözlenmemiştir.

50/500 mikrogramlık daha yüksek salmeterol/flutikazon propiyonat dozu alındığında, tek başına uygulanan eşdeğerde FP dozu karşılaştırıldığında FP maruziyeti benzer bulunmuştur.

- Adolesanlar ve yetişkinlere kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mikrogram) alan çocuklarda daha yüksek salmeterol maruziyeti gözlenmiştir (oran 1.23 [% 90 GA 1.10, 1.38]).

- Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, 12 hafta kadar süren çalışmalarda yetişkinler, adolesanlar ve çocuklar arasında kardiyovasküler etkilerinde veya tremor bildirilerinde farklılık gözlenmemiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tiotropium

Fareler, sıçanlar ve köpeklerdeki akut inhalasyon ve oral toksisite düşüktü; bu nedenle insanlarda akut ilaç doz aşımından dolayı toksik etkiler pek mümkün değildir. Tek doz güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında, midriyazis, kalp hızında artış ve gastrointestinal geçiş zamanında uzama dahil olmak üzere, bir antikolinerjik ilaçtan beklenen etkiler görülmüştür.

Sıçanlar, fareler ve köpeklerdeki tekrarlı doz çalışmalarının yan etkileri, tiotropiumun midriyazis, kalp hızında artış, konstipasyon, kilo almada azalma, tükrük ve lakrimal bez sekresyonlarında azalma gibi antikolinerjik özelliklerine bağlıydı. Kaydedilen diğer önemli değişiklikler ise şunlardı; sıçanlarda rinit ve nazal kavite ile larinkste epitelyal değişiklikler ile kendisini gösteren, üst solunum yollarında hafif irritasyon; erkek sıçanların mesanelerinde proteinimsi birikmeler ile birlikte prostatit ve litiyazis, sıçanlarda akciğer ağırlığında artma ve köpeklerde kalp ağırlığında azalma.

Tavşanlar ve sıçanlardaki üreme çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkiler, yalnızca anne için toksik olan doz düzeylerinde gösterilebilmiştir.

Bir *in vivo* ve *in vitro* mutajenite tayin çalışmaları serisinde, tiotropium prokaryotlar ve ökaryotlarda gen mutasyonlarına, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda kromozomal harabiyete, ya da primer DNA hasarına neden olmamıştır.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonat hayvanlar üzerinde yapılan toksisite testlerinde oldukça kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Belirgin toksisite sadece insan kullanımı için

tavsiye edilen dozlar aşıldığında oluşmuştur ve bunlar güçlü beta$_2$-adrenoreseptör agonistlerin ve glukortikosteroidlerin kullanılmasıyla beklenen etkilerle uyumludur.

Uzun süreli çalışmalarda salmeterol ksinafoat sıçan mezovaryumunun ve fare uterusunun düz kaslarında benign tümörlerin oluşumuna yol açmıştır.

Kemirgenler farmakolojik olarak indüklenen bu tümörlerin oluşumuna duyarlıdır. Salmeterolün insanlarda onkojenik yönden anlamlı bir risk oluşturduğu düşünülmemektedir.

Salmeterol ve flutikazon propiyonatın yüksek dozlarda birlikte uygulanması, bazı kardiyovasküler etkileşimlere yol açmıştır. Sıçanlarda görülen hafif derecede atriyal miyokardit ve fokal koroner arterit, normal dozların verilmesiyle düzelen geçici etkilerdir. Köpeklerde, salmeterolün tek başına verilmesi ile karşılaştırılığında, birlikte yapılan uygulamaların ardından kalp atım hızındaki artışlar daha fazladır.

Hayvanlarda, birlikte yapılan uygulamalar, ilaç sınıfları ile ilişkili diğer toksisitelerde bir değişikliğe neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SALTİF 9/50/100 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/465

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ