

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUAIR DISCAIR 50 mcg/250 mcg inhalasyon tozu, bölünmüş dozlu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Salmeterol ksinafoat	72,64 mcg (50 mcg salmeterole eşdeğer)
Flutikazon propiyonat	250 mcg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz

Blisterlenebilen Alü folyo içerisinde beyaz toz

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:

NEUAIR DISCAIR sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

Hastalar, belirtileri olmasa dahi optimum fayda için NEUAIR DISCAIR'ı düzenli olarak kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Hastaların düzenli olarak doktor kontrolünde bulundurularak aldıkları NEUAIR DISCAIR dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı ve sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir.

Alternatif olarak, uzun süre etkili beta₂ agonist kullanması gereken hastalarda NEUAIR DISCAIR, reçete eden hekimin görüşüne göre hastalık kontrolünün sağlanmasında yeterli olacağı düşünülüyorsa günde bir kez olacak şekilde de titre edilebilir. Hastada gece görülen semptom öyküsü varsa ve günde bir kez dozlam uygulanıyorsa doz geceleri verilmeli; hastada genellikle gündüz görülen semptom öyküsü varsa doz sabahları verilmelidir.

Astım

Doz, belirtileri etkili olarak kontrol eden en düşük doza ayarlanmalıdır. Günde 2 kez uygulanan NEUAIR DISCAIR ile belirtilerin kontrolü sağlandığında, etkili en düşük doz açısından, günde 1 kez uygulanan NEUAIR DISCAIR da değerlendirmeye dahil edilebilir.

Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon propiyonat dozu içeren NEUAIR DISCAIR verilmelidir.

Eğer hasta yalnız inhale kortikosteroid tedavisi ile yeterli derecede kontrol edilemiyorsa tedavinin terapötik olarak eşdeğer kortikosteroid dozunda NEUAIR DISCAIR ile değiştirilmesi astım kontrolünde düzelmeye sağlayabilir. Astımı yalnız inhale kortikosteroid tedavisi ile yeterli derecede kontrol edilebilen hastalarda tedavinin NEUAIR DISCAIR ile değiştirilmesi astım kontrolünü sürdürürken kortikosteroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir. Daha ayrıntılı bilgi için lütfen Farmakodinamik özellikler bölümüne bakınız.

Tavsiye Edilen Dozlar

12 yaş ve üzeri adolesanlar:

Günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 100 mikrogram flutikazon propiyonat)

veya

günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 250 mikrogram flutikazon propiyonat)

veya

günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 500 mikrogram flutikazon propiyonat).

18 yaş ve üzeri yetişkinler:

Yetişkinlerde 14 güne kadar tüm NEUAIR DISCAIR dozlarının iki katına çıkarılması ile düzenli olarak günde iki kez alınan doz karşılaştırılabilir güvenilirlik ve tolerabilitededir ve bu durum astım tedavi rehberlerinde gösterildiği gibi hastalar ilave kısa süreli inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyduklarında (14 güne kadar) göz önünde bulundurulabilir.

Hızlı şekilde kontrol edilmesi gereken, orta dereceli inatçı astımı (hastanın günlük semptomlarına, günlük kurtarma ilacı kullanımına ve orta ila şiddetli havayolu sınırlanmasına göre tanımlanır) olan erişkin veya adolesan hastalarda kısa süreli NEUAIR DISCAIR uygulaması başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir. Bu durumlarda, önerilen başlangıç dozu günde iki kez bir inhalasyon olarak 50 mikrogram salmeterol ve 100 mikrogram flutikazon propiyonattır. Astım kontrolü sağlandığında, tedavi tekrar gözden geçirilmeli ve hastaların, tek başına inhale kortikosteroid alacak şekilde dozun azaltılması düşünülmelidir. Tedavide doz azaltılırken hastaların düzenli olarak takip edilmesi önemlidir.

Bir veya iki hastalık şiddeti kriteri eksik olduğunda, başlangıç tedavisi olarak tek başına inhale flutikazon propiyonat kullanımına kıyasla net bir yarar gösterilmemiştir. Genel olarak inhale kortikosteroidler hastaların büyük çoğunluğunda birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. NEUAIR DISCAIR'ın hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. NEUAIR DISCAIR 50 mikrogram/100 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)

Yetişkin hastalar için tavsiye edilen doz günde 2 kez 1 inhalasyon 50/250 mikrogram-50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon propiyonattır. Günde iki kez alınan 50/500 mikrogramlık maksimum salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Uygulama şekli:

NEUAİR DISCAİR, sadece oral inhalasyon içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda NEUAİR DISCAİR kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

4-12 yaş arası çocuklarda astım tedavisinde günde 2 kez 1 inhalasyon NEUAİR DISCAİR 50 mcg/100 mcg inhalasyon tozu, bölünmüş dozlu kullanılır.

NEUAİR DISCAİR kullanımıyla çocuklara verilebilecek maksimum flutikazon propiyonat dozu, günde 2 kere 100 mikrogramdır.

4 yaşından küçük çocuklarda NEUAİR DISCAİR kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEUAİR DISCAİR, etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NEUAİR DISCAİR astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

İnhale kortikosteroid ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediyatrik ve adolesan

hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalığın kötüleşmesi

NEUAIR DISCAIR, hızlı ve kısa etkili bir bronkodilatörün kullanımını gerektiren akut astım belirtilerini rahatlatmak için değildir. Hastalara rahatlamak için kullanmaları gereken ilaçları her zaman yanlarında bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

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

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

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

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

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

Alevlenme yaşayan KOAH hastalarında, genellikle sistemik kortikosteroid kullanımı endikedir; bu nedenle NEUAIR DISCAIR ile semptomlar kötüleşirse hastaların hekimlerine danışmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Astımlı hastalarda alevlenme riski nedeniyle NEUAIR DISCAIR tedavisi ani olarak kesilmemelidir. Tedavi dozu hekim gözetiminde kademeli olarak azaltılmalıdır. KOAH'lı hastalarda tedavinin kesilmesine semptomatik dekompanzasyon eşlik edebilir ve tedavinin kesilmesi bir hekim gözetiminde yapılmalıdır.

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

Kardiyovasküler etkiler

Yüksek terapötik dozlarda NEUAIR DISCAIR, seyrek olarak kardiyak aritmilere (örn.

supraventriküler taşikardi, esktrasistoller ve atriyal fibrilasyon) ve serum potasyum seviyesinde geçici hafif azalmalara neden olabilir. Ciddi kardiyovasküler bozuklukları veya kalp ritm bozuklukları olan hastalarda ve diabetes mellitus, tirotoksikoz, tedavi edilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum seviyesine predispoze hastalarda NEUAIR DISCAIR dikkatli kullanılmalıdır.

Hiperglisemi

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

Paradoksal bronkospazm

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

Beta2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntı ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir; fakat bunlar geçici olma ve düzenli tedaviyle birlikte azalma eğilimindedir.

Sistemik kortikosteroid etkiler

Herhangi bir inhale kortikosteroid özellikle yüksek dozlarda, uzun süre kullanıldığında sistemik etkiler oluşabilir. Oral kortikosteroid uygulamasına göre bu etkilerin oluşma olasılığı çok daha azdır (Bkz. Bölüm 4.9). Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokom ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda) gibi psikolojik veya davranışsal etkileri içerir. **Bu nedenle, astımı olanlarda tedavinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve inhale kortikosteroid dozunun, etkili kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanması önemlidir.**

Hastaların yüksek dozlarda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavisi, adrenal supresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. 500 ila 1000 mikrogram flutikazon propiyonat dozlarında çok seyrek olarak adrenal supresyon ve akut adrenal krizler ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlar travma, cerrahi girişim, enfeksiyon veya dozda ani azalmalardır. Gözlenen semptomlar genellikle belirsiz olmakla birlikte anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç seviyesinde azalma, hipoglisemi ve nöbettir. Stres veya elektif cerrahi girişim sırasında ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisinin yararının, oral steroid ihtiyacını minimize etmesi beklenir; ancak oral steroidlerden transfer edilen hastalarda önemli bir süre adrenal yetmezlik riski olabilir. Bu nedenle bu tip hastaların yakından takip edilmesi ve adrenokortikal fonksiyonun izlenmesi gereklidir. Geçmişinde acil durum yüksek doz kortikosteroid tedavisi gereken hastalarda da bu risk mevcut olabilir. Stres yaratması muhtemel acil ve elektif durumlarda adrenal yanıt bozukluğu olasılığı daima akılda tutulmalıdır ve uygun

kortikosteroid tedavisi düşünölmelidir. Adrenal yetmezliğin derecesi elektif girişimlerden önce uzman değerlendirmesini gerektirebilir.

Ritonavir, plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu büyük ölçüde artırabilir. Bu nedenle, hastaya potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkilerinden fazla olmadığı sürece, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Flutikazon propiyonat'ın diğer güçlü CYP3A inhibitörleriyle birlikte kullanımında da sistemik yan etki riski artar (Bkz. Bölüm 4.5).

KOAH hastalarında pnömoni

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

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

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

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

Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle etkileşim

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

Görme bozuklukları

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

Pediyatrik popölasyon

Yüksek doz flutikazon propiyonat (genellikle 1000 mikrogram/gün veya daha fazla) alan 16 yaşın altındaki çocuklar ve ergenler risk altında olabilir. Özellikle yüksek dozlarda uzun süreli tedavide sistemik etkiler gerçekleşebilir. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, akut adrenal kriz, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu,

anksiyete, depresyon ve agresyon gibi psikolojik veya davranışsal etkileri içerir. Çocuk veya ergen hastanın pediatrik solunum uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

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

Salmeterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta adrenerjik blokörler salmeterolün etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Astımlı hastalarda kullanımları için gerekli nedenler olmadığı sürece hem selektif olmayan hem de selektif beta blokörlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Beta₂ agonist tedavisiyle potansiyel olarak ciddi hipokalemi gerçekleşebilir. Akut şiddetli astımda, bu etki ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler ile eşzamanlı tedavi ile artabileceğinden özel dikkat tavsiye edilir.

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

Flutikazon propiyonat

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

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, günde 2 defa 100 mg ritonavirin (oldukça güçlü bir sitokrom CYP3A4 inhibitörü), flutikazon propiyonatın plazma konsantrasyonlarını birkaç yüz kat arttırabildiğini ve serum kortizol konsantrasyonlarında anlamlı azalmaya yol açtığını göstermiştir. İnhale flutikazon propiyonat için bu etkileşime dair bilgi bulunmamaktadır; ancak flutikazon propiyonat plazma seviyelerinde anlamlı artış beklenmektedir. Cushing sendromu ve adrenal supresyon vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça, ritonavir ve flutikazon propiyonatın birlikte kullanımından 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 düşüşe neden olmuştur. İtrakonazol ve kobisistat içeren ilaçlar gibi diğer güçlü CYP3A inhibitörleri ve eritromisin gibi orta kuvvetli CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin de, sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini arttırması beklenmektedir. Hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça, birlikte kullanımdan kaçınılmalı; birlikte kullanımda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

Salmeterol

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı gönüllüde 7 gün süreyle yürütülen bir ilaç etkileşim çalışmasında, eşzamanlı ketokonazol (günde bir kez oral 400 mg) ve salmeterol (günde iki kez inhale 50 mikrogram) kullanımının plazma salmeterol maruziyetini anlamlı derecede arttırdığı gözlenmiştir (C_{maks} 1,4 kat ve EAA 15 kat). Bu durum, salmeterol tedavisinin diğer sistemik etkilerinin (örn. QTc aralığının uzaması ve palpasyonlar) insidansının, tek başına salmeterol veya ketokonazol tedavisi ile karşılaştırıldığında artmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Orta düzeyde CYP 3A4 inhibitörleri

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NEUAIR DISCAIR'ın doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlardan elde edilen çok miktarda veri (1000'den fazla gebe vakası), salmeterol/flutikazon propiyonat kullanımıyla ilişkili malformasyon veya fetoneonatal toksisiteyi göstermemektedir. Hayvan çalışmaları, beta₂ adrenoreseptör agonistleri ve glukokortikosteroidlerin uygulamasından sonra üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

NEUAIR DISCAIR'ın gebelerde kullanımı, ancak anneye sağlaması beklenen yararı fetusa

olan olası bir riskten fazla ise düşünölmelidir.

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

Laktasyon dönemi

Salmeterol ve flutikazon propiyonat/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmedięi bilinmemektedir.

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

Emzirilen yenidoğan/bebeklerde risk göz ardı edilemez. Çocuęun emzirilmesi ile tedavinin anneye faydaları değerlendirilerek, NEUAIR DISCAIR tedavisinin ya da emzirmenin bırakılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneęi/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEUAIR DISCAIR'ın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

NEUAIR DISCAIR salmeterol ve flutikazon propiyonat içerdiğinden, her iki bileşenle de ilişkili olan tipte ve şiddette advers reaksiyonlar görölebilir. Bu iki bileşimin birlikte verilmesiyle ilave advers etki bildirilmemiştir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile ilgili advers olaylar sistem-organ sınıfına göre aşağıdaki sıklıklarda verilmiştir: Sıklık sınıflandırması 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) şeklinde tanımlanmıştır.

Sıklıklar klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir. Plaseboya ait insidanslar dikkate alınmamıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Seyrek: Özofajiyal kandidiyaz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kütanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları, solunum semptomları (dispne)

Seyrek: Anjiyoödem (temelde yüzde ve orofarinkste ödem), solunum semptomları (bronkospazm), anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Cushing sendromu, Cushing benzeri özellikler, adrenal supresyon, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozuklukları

Seyrek: Psikomotor hiperaktivite ve iritabilite dahil davranış değişiklikleri (çoğunlukla çocuklarda).

Bilinmiyor: Depresyon, agresyon (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt

Seyrek: Glokom

Bilinmiyor: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi, atriyal fibrilasyon, anjina pektoris

Seyrek: Kardiyak aritmiler (supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit

Seyrek: Paradoksal bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, travmatik kırıklar, artralji, miyalji

Seçili advers olayların tanımı

Beta2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntılar ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir; fakat bunlar geçici olma ve düzenli tedaviyle birlikte azalma eğilimindedir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikmedir (Bkz. Bölüm 4.4). Çocuklarda ayrıca anksiyete, uyku bozuklukları, hiperaktivite ve iritabilite gibi davranışsal değişiklikler görülebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

NEUAIR DISCAIR için doz aşımına dair klinik çalışma verisi bulunmamaktadır; ancak salmeterol ve/veya flutikazon propiyonat ile ilgili doz aşımı bilgileri aşağıda verilmiştir:

Salmeterol doz aşımının belirti ve semptomları sersemlik hali, sistolik kan basıncında artış, tremor, baş ağrısı ve taşikardidir. Doz aşımı durumunda hastaya, gerektiği şekilde uygun gözlem ile birlikte destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Buna ek olarak hipokalemi meydana gelebilir; bu nedenle serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. Potasyum replasmanı göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

Gerek akut gerekse kronik flutikazon propionat doz aşımı durumunda, semptom kontrolü için NEUAIR DISCAIR tedavisine uygun dozajda devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: R03AK06

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroidler veya Diğer İlaçlar ile Kombine Adrenerjikler (Antikolinergik Kombinasyonları Hariç)

Etki mekanizması:

NEUAIR DISCAIR, farklı etki mekanizmalarına sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içerir. Her iki ilacın da etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir:

Salmeterol

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan bir uzun yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir beta₂ adrenoseptör agonistidir.

Salmeterol klasik kısa etkili beta₂ 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, sistemik yolla uygulanan kortikosteroidlerle görülenden daha az yan etkiyle semptomlarda ve astım alevlenmelerinde azalma sağlamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Salmeterol/Flutikazon propiyonat astım klinik çalışmaları

Persistan astımlı 3.416 erişkin ve adolesanla yapılan 12 aylık bir çalışmada (Optimal Astım Kontrolünü Sağlanması, GOAL), astım tedavisi hedeflerinin erişilebilir olup olmadığının belirlenmesi için tek başına inhale kortikosteroid (flutikazon propiyonat) ile salmeterol/flutikazon propiyonatın etkililik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu **Toplam kontrol sağlanana veya çalışma ilacının en yüksek dozuna erişilene kadar, 12 haftada bir arttırılmıştır. GOAL, salmeterol/flutikazon propiyonat verilen hastalarda tek başına inhale kortikosteroid (IKS) verilen hastalara kıyasla daha fazla astım kontrolü sağlandığı ve bu kontrolün daha düşük kortikosteroid dozuyla elde edildiğini göstermiştir.

*İyi kontrol altına alınmış astım, tek başına IKS'ye kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat ile daha hızlı şekilde elde edilmiştir. Bireysel olarak iyi kontrolün sağlandığı haftanın elde edilmesi için hastaların %50'sindeki tedavi süresi, salmeterol/flutikazon propiyonat için 16 gün ve IKS grubunda 37 gündü. Daha önce steroid tedavisi almamış bir hasta alt grubunda, bireysel olarak iyi kontrolün sağlandığı haftaya kadar geçen süre salmeterol/flutikazon propiyonat ile 16 gün olurken IKS ile 23 gündü.

Genel çalışma bulguları aşağıdakileri göstermiştir:

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

*İyi kontrol altına alınmış astım; >1 semptom skoru ile ≤ 2 gün (semptom skoru 1, “gün içinde bir kısa süreli semptom” şeklinde tanımlanır), ≤ 2 gün ve haftada ≤ 4 SABA kullanımı, $\geq \%80$ öngörülen sabah pik ekspiratuar akımı, gece uyanmalarının olmaması, alevlenmelerin olmaması ve tedavi değişikliği gerektiren yan etkilerin olmaması.

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

Bu çalışmadaki bulgular, günde iki kez salmeterol/flutikazon 50/100 mcg dozunun, hızlı astım kontrolünün gerekli olduğu düşünülen orta şiddette persistan astım hastalarında ilk idame tedavisi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

≥ 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 kullanımının güvenilirlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışma 14 güne kadar her salmeterol/flutikazon 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], palpasyonlar; 1'e [$<\%1$] karşı 6 hasta [%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]). İlave kısa süreli (14 güne kadar) inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulan erişkin hastalarda salmeterol/flutikazon dozunun iki katına çıkarılması düşünülürse, beta agonist ile ilişkili yan etkilerdeki küçük artış dikkate alınmalıdır.

Salmeterol/Flutikazon propiyonat KOAH klinik çalışmaları

TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazon, 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 (bronkodilatörden önce) FEV₁'i beklenen normal değer % 60'ından az olan 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 sağkalım durumu, çalışmadan çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın

hastaların tümü için tespit edilmiştir. Primer sonlanma noktası, plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır.

	Plasebo N=1.524	Salmeterol 50 N=1.521	FP 500 N=1.534	Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/500 N=1.533
3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm				
Ölüm sayısı (%)	231 (% 15,2)	205 (% 13,5)	246 (% 16)	193 (% 12,6)
Plaseboya karşı risk oranı (GA) p değeri	Geçerli değil	0,879 (0,73, 1,06) 0,18	1,06 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1) 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 etkililik karşılaştırılması üzerinde yapılmış 2 ara analizin sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış P değeri.

3 yıl boyunca, plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavi edilen hastaların iyileştirilmiş sağkalımı arasında bir eğilim olmuş; fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p \leq 0,05$).

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

Salmeterol, FP ve plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla salmeterol/flutikazon ile 1 yılda meydana gelen orta ila şiddetli alevlenmelerin ortalaması anlamlı derecede azalmıştır (ortalama oran salmeterol/flutikazon grubunda 0,85, salmeterol grubunda 0,97, FP grubunda 0,93 ve plasebo grubunda 1,13). Yani plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ve % 31 arasında; $p < 0,001$) oranında azaltmıştır. Salmeterol/flutikazon 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 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 ($p = 0,017$). Dört birimlik bir azalmanın, klinik olarak uygun olduğu kabul edilmektedir.

Advers olay olarak bildirilen pnömoninin 3 yıllık tahmini olasılığı plasebo için %12,3, salmeterol için %13,3, FP için %18,3 ve salmeterol/flutikazon için %19,6'dır (salmeterol/flutikazon'ın plaseboya karşı risk oranı: 1,64, % 95 GA: 1,33 ve 2,01 arasında, $p < 0,001$). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; tedavi sırasında birincil olarak pnömونيye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (plasebo %5,1, salmeterol %5,1, FP %5,4 ve salmeterol/flutikazon %6,3; salmeterol/flutikazona karşı plasebo için risk oranı: 1,22, %95 GA: 0,87 ve 1,72 arasında, $p = 0,248$).

6 ve 12 ay boyunca yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/500 mikrogram salmeterol/flutikazonun düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını azalttığını göstermiştir.

SCO40043 ve SCO100250 günde iki kez kullanılan 50/250 mcg salmeterol/flutikazon ile günde iki kez kullanılan 50 mcg salmeterolün, alevlenme öyküsü olan ve FEV₁ tahmini değeri %50'den az olan KOAH'lı hastalardaki orta/şiddetli alevlenmelerin yıllık oranı üzerine etkilerini karşılaştıran randomize, çift kör, paralel gruplu ve tekrarlı çalışmalardır. Orta/şiddetli alevlenmeler, oral kortikosteroid ve/veya antibiyotik ile tedavi edilmesi gereken veya hastaneye yatış gerektiren, kötüleşen semptomlar olarak tanımlanmıştır.

Hastalar 52 hafta sürecek çalışmaya randomize edilmeden önce, standart KOAH farmakoterapisini standardize etmek ve hastalığı stabilize etmek için ilk 4 hafta boyunca 50/250 mcg salmeterol/FP almışlardır. Sonrasında hastalar 50/250 mcg salmeterol/FP (n=776) veya salmeterol (n=778) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce hastalar kısa etkili bronkodilatörler hariç önceki KOAH ilaçlarını kullanmayı bırakmışlardır. Tedavi periyodu boyunca hastaların ilaveten inhale uzun etkili bronkodilatörler (beta₂ agonisti ve antikolinergik), ipratropium/salbutamol kombinasyon ürünleri, oral beta₂ agonistleri ve teofilin preparatlarını kullanmalarına izin verilmemiştir. KOAH alevlenmelerinin akut tedavisinde oral kortikosteroid ve antibiyotiklerin kullanımına izin verilmiştir. Hastalar çalışmalar boyunca ihtiyaç duyduklarında salbutamol kullanmışlardır.

Her iki çalışmanın sonuçları, 50/250 mcg salmeterol/FP tedavisinin salmeterole kıyasla orta/şiddetli KOAH alevlenmelerinin yıllık oranını anlamlı derecede düşürdüğünü göstermiştir (SCO40043: sırayla 1,06 ve 1,53 hasta/yıl, 0,7 oranı, %95 GA: 0,58 ila 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: sırayla 1,1 ve 1,59 hasta/yıl, 0,7 oranı, %95 GA: 0,58 ila 0,83, $p < 0,001$). İkincil etkililik ölçümleri için bulgular (ilk orta/şiddetli alevlenmeye kadar geçen süre, oral kortikosteroid gerektiren alevlenmelerin yıllık oranı, doz öncesi sabah FEV₁

değeri), salmeterole kıyasla anlamlı derecede 50/250 mcg salmeterol/FP lehine sonuçlanmıştır. Salmeterole kıyasla, günde iki kez kullanılan 50/250 mcg salmeterol/FP grubunda bilinen belli yan etkiler (kandidiyaz ve disfoni) ve yüksek pnömoni insidansı hariç advers olay profilleri benzer bulunmuştur. Pnömoni ile ilişkili olaylar salmeterol/FP grubunda 55 (%7), salmeterol grubunda 25 (%3) kişide görülmüştür. Günde iki kez kullanılan 50/250 mcg salmeterol/FP ile bildirilen yüksek pnömoni insidansı, TORCH çalışmasında günde iki kez kullanılan 50/500 mcg salmeterol/FP ile bildirilen insidansa benzer büyüklükte olmuştur.

Astım

Çok Merkezli Salmeterol Astım Araştırma Çalışması (SMART)

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

Astımda salmeterol/FP ile tek başına FP'nin güvenliliği ve etkililiği

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

AUSTRI ve VESTRI çalışmalarına sırasıyla 11.679 ve 6.208 hasta randomize edilmiş ve tedavi görmüştür. Primer güvenlilik sonlanım noktası için, her iki çalışmada da non-inferiorite gösterilmiştir (bkz. aşağıdaki tablo)

26 haftalık AUSTRI ve VESTRI çalışmalarında astımla ilişkili ciddi olaylar

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n=5.834)	FP (n=5.845)	Salmeterol/FP (n=3.107)	FP (n=3.101)
Bieleşik sonlanım noktası	34 (% 0,6)	33 (% 0,6)	27 (% 0,9)	21 (% 0,7)

(Astımla ilişkili hastaneye yatış, endotrakeal entübasyon ve ölüm)				
Salmeterol/FP Risk oranı (%95 GA)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Ölüm	0	0	0	0
Astımla ilişkili hastaneye yatış	34	33	27	21
Endotrakeal entübasyon	0	2	0	0

a Göreceli risk için %95 GA üst sonucu 2'den azsa, non-inferiorite sonucuna karar verilmiştir.

b Göreceli risk için %95 GA üst sonucu 2,675'ten azsa, non-inferiorite sonucuna karar verilmiştir.

İkincil etkililik sonlanım noktası için, FP ile karşılaştırıldığında salmeterol/FP'ta ilk astım alevlenmesine kadar geçen sürede azalma her iki çalışmada da görülmüştür; ancak yalnızca AUSTRI'de istatistiksel olarak anlamlı fark sağlanmıştır:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol/FP (n=5.834)	FP (n=5.845)	Salmeterol/FP (n=3.107)	FP (n=3.101)
Astım alevlenmesi olan gönüllülerin sayısı	480 (%8)	597 (%10)	265 (%9)	309 (%10)
Salmeterol/FP-FP Risk oranı (GA: %95)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pediyatrik popülasyon:

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

4 ila 11 yaşlarındaki çocukların (n=257), her ikisi de günde iki defa olmak üzere salmeterol/flutikazon propiyonat 50/100 veya salmeterol 50 mcg + flutikazon propiyonat 100 mcg ile tedavi edildiği 12 haftalık bir çalışmada, her iki tedavi kolunda pik ekspiratuar akımda %14'lük bir gelişme ile semptom skoru ve kurtarıcı salbutamol kullanımında iyileşmeler görülmüştür. İki tedavi kolu arasında farklılık bulunmamıştır. İki tedavi kolu arasında güvenilirlik parametreleri açısından farklılık bulunmamıştır.

4 ila 11 yaşlarında persistan astımı olan ve inhale kortikosteroid tedavisindeyken semptomatik olan çocukların (n=203) dahil edildiği 12 haftalık bir randomize paralel grup çalışmasında, güvenilirlik primer hedef olmuştur. Çocuklara günde iki defa tek başına salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mcg) veya tek başına flutikazon propiyonat (100 mcg) tedavisi verilmiştir. Salmeterol/flutikazon propiyonat alan 2 çocuk ve flutikazon propiyonat alan 5 çocuk, astımın

kötüleşmesi nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. 12 hafta sonunda çalışmanın her iki kolunda da 24 saatlik üriner kortizol atılımı anormal düşük olan çocuk bulunmamıştır. Çalışma kolları arasında güvenlilik profili açısından başla bir fark bulunmamıştır.

Gebelik sırasında astımda flutikazon propiyonat içeren ilaçların kullanımı

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

Birinci trimesterde İKS-maruziyeti olan 5.362 gebeden oluşan astım kohortunda, 131 tanı konmuş MKM belirlenmiştir; FP veya salmeterol/FP maruziyeti olan 1.612'sinden (%30) 42'sinde MKM tanısı konulduğu belirlenmiştir. 1. yılda FP ile FP içermeyen İKS maruziyeti karşılaştırıldığında kadınlarda tanı konulmuş MKM'ler için ayarlanmış olasılık oranı orta şiddette astımlılarda 1,1 (%95 GA: 0,5 – 2,3) ve şiddetli astımlılarda 1,2 (%95 GA: 0,7 – 2) olmuştur. İlk trimesterde tek başına FP ile salmeterol/FP maruziyeti karşılaştırıldığında MKM riskinde farklılık görülmemiştir. Astım şiddet basamaklarında mutlak MKM riskleri FP maruziyeti olan 100 gebelikte 2 ila 2,9 arasında değişmektedir. Bu da Pratisyen Hekimlik Araştırma Veritabanında astım tedavisine maruziyeti olmayan 15.840 gebelikte yürütülen çalışmanın sonuçlarıyla benzer olmuştur (100 gebelikte 2,8 MKM).

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

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.

Flutikazon propiyonat

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde inhalasyon yoluyla alınan tek doz flutikazon propiyonatin mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5-11'i arasında değişmektedir. Astım veya KOAH'lı hastalarda inhale flutikazon propiyonata sistemik maruziyet daha düşük düzeyde 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 olmasına neden olur. Sistemik maruziyet, inhale dozun artışıyla lineer şekilde artar.

Dağılım:

Flutikazon propiyonatın dispoziyonu, yüksek plazma klerensi (1150 mL/dak), kararlı durumda yüksek dağılım hacmi (yaklaşık 300 L) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir.

Flutikazon propiyonatın plazma proteinlerine bağlanma oranı % 91'dir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

4 ila 77 yaş arası 350 astımlı hastayı (hastaların 174'ü 4-11 yaş) içeren, farklı cihazların (diskus, ölçülü inhalasyon cihazı) kullanıldığı, kontrol gruplarına yer verilen 9 klinik çalışmadan bildirilen verilerin kullanıldığı bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, FP 100 ile karşılaştırıldığında salmeterol/FP 50/100 ile tedavi sonrasında daha yüksek FP sistemik maruziyeti görülmüştür.

Çocuklarda ve Adolesan/Erişkin Popülasyonlarda FP karşısında salmeterol/FP karşılaştırması için Geometrik Ortalama Oranı [%90 GA]

Tedavi (test karşısında referans)	Popülasyon	EAA	C_{maks}
Salmeterol/FP 50/100 FP 100	Çocuklar (4–11 yaş)	1,2 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/FP 50/100 FP 100	Adolesan/Yetişkin (≥12 yaş)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ayrı ayrı verilen salmeterol ve flutikazon propiyonat hayvan çalışması verilerine dayanarak insanlarda kullanıma yönelik tek güvenlilik sorunu, aşırı farmakolojik aktiviteyle ilişkili etkiler olmuştur.

Hayvan üreme çalışmalarında, glukokortikoidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet bozuklukları) neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu hayvan deneylerinin önerilen dozların verildiği insanlar için anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Salmeterol ile yapılan hayvan çalışmaları, sadece yüksek maruziyet düzeylerinde embriyofetal toksisite göstermiştir. Birlikte uygulanımı takiben, glukokortikoid kaynaklı olduğu bilinen anomalilerle ilişkilendirilen dozlarda sıçanlarda, transpoze umbilikal arter ve ossipital kemikte eksik

ossifikasyon insidanslarında artış tespit edilmiştir. Salmeterol ksinafoat veya flutikazon propiyonat, genetik toksisite potansiyeli göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (inek sütü kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

60 dozluk inhalasyon için toz içeren blister, koruyucu ambalaj içindeki 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2021/119

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.04.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

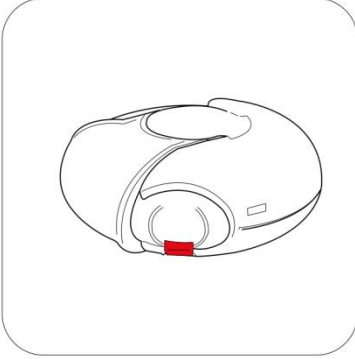
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon cihazınızı kullanmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarınız.



İnhalasyon cihazı, ambalajdan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



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 cihazını kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

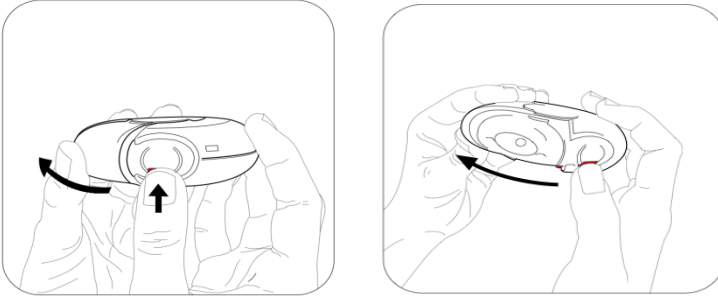
1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

NEUAIR DISCAIR İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Kırmızı düğmeye (çocuk kilidi) basılarak dış kapak itilir. 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 nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için kırmızı düğmeye basarak dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazını 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 ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabildiğiniz kadar dışarı veriniz.

Unutmayınız-asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.



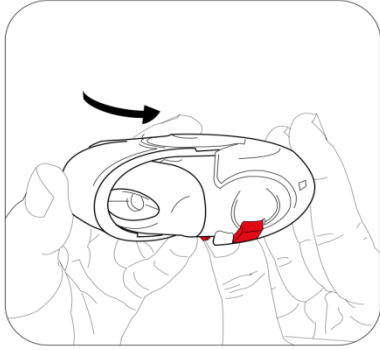
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.



- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.
- Sonrasında, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz.

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.