

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AEROSA 25 mcg/250 mcg aerosol inhale

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her püskürtmede;

25 mcg salmeterol'e eşdeğer 36.3 mcg salmeterol ksinafoat

250 mcg flutikazon propiyonat

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Aerosol inhale, süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AEROSA kombine bir ürün olarak (uzun süre etkili beta 2 agonisti ve inhale kortikosteroid) kullanımının uygun olduğu durumlarda düzenli astım tedavisinde endikedir.

İnhale kortikosteroidlerle ve "gerektiğinde" kullanılmak üzere çabuk etki eden inhale beta 2 agonisti ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda,

Gerek inhale kortikosteroidlerle, gerekse uzun süre etkili beta 2 agonistleriyle kontrol edilen hastalarda salmeterol, flutikazon ile birlikte düzenli kullanıldığında orta ve ağır KOAH olgularında, semptomları ve atak sıklığını azaltmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Hastalar düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmeli, aldıkları AEROSA dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı ve doz sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir. Doz,

belirtileri etkili olarak kontrol eden en düşük doza ayarlanmalıdır. Günde iki kez uygulanan en düşük kombinasyon dozajıyla semptomların kontrolü sağlandığında, bir sonraki adımda inhale kortikosteroidin tek başında kullanımını test edilmelidir.

Alternatif olarak, uzun süre etkili beta-2 agonistlerinin kullanılması gereken hastalar, reçete eden hekimin görüşüne göre hastalık kontrolünü sağlamakta yeterli olacağı düşünülüyorsa günde bir kez AEROSA alacak şekilde de titre edilebilirler. Hastada gece görülen semptom öyküsü varsa ve günde bir kez dozlam uygulanıyorsa, doz geceleri verilmeli; hastada genellikle gündüz görülen semptom öyküsü varsa doz sabahları verilmelidir.

Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikozan propiyonat dozu içeren AEROSA verilmelidir.

Not: AEROSA 25 mikrogram/ 50 mikrogram dozu şiddetli astımı olan erişkinlerde ve çocuklarda kullanıma uygun değildir. Reçete eden hekim astımlı hastalarda flutikazon propiyonatın mikrogram cinsinden günlük dozun yaklaşık yarısı kadar dozda diğer inhale steroidler kadar etkin olduğunun bilincinde olmalıdırlar. Örneğin, 100 mcg flutikazon propiyonat yaklaşık 200 mcg beklometazon dipropiyonata (CFC içeren) veya budesonide eşdeğerdir. Bireysel olarak bir hastada önerilen rejimin dışında dozajların gerekmesi durumunda, uygun beta-agonisti ve/veya kortikosteroid dozları reçete edilmelidir.

Erişkinler ve 12 yaş ve üstündeki adolesanlar:

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

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

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

Astımın hızlı şekilde kontrol edilmesi gereken, orta dereceli inatçı astımı olan erişkin veya adolesan hastalarda (hastanın günlük semptomlarına, günlük kurtarma ilacı kullanımına ve orta ila şiddetli havayolu sınırlamasına göre tanımlanır) kısa süreli bir AEROSA denemesi başlangıç tedavisi olarak kabul edilebilir. Bu durumlarda, önerilen başlangıç dozu günde iki kez iki inhalasyon olarak 25 mikrogram salmeterol ve 50 mikrogram flutikazon propiyonattır. Astım kontrolü sağlandığında, tedavi tekrar gözden geçirilmeli ve hastaların tek başına inhale kortikosteroid alacak şekilde dozlarının azaltılması düşünülmelidir. Tedavide doz azaltılırken hastaların düzenli olarak incelenmesi önemlidir.

Bir veya iki hastalık şiddeti kriteri eksik olduğunda, başlangıç tedavisi olarak tek başına inhale flutikazon propiyonat kullanımına kıyasla net bir yarar gösterilmemiştir. Genel olarak inhale kortikosteroidler hastaların büyük çoğunluğunda birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. AEROSA' nın hafif astımın ilk tedavisinde kullanımı amaçlanmamaktadır. AEROSA 25 mikrogram /50 mikrogram dozları, şiddetli astımı olan çocuklarda ve erişkinlerde kullanıma uygun değildir; şiddetli astım hastalarında herhangi bir sabit kombinasyonun kullanılmasından önce uygun inhale kortikosteroid dozunun gösterilmesi önemlidir.

Hastalara inhaleleri nasıl kullanacakları ve bakımını nasıl yapacakları konusunda bilgi verilmeli ve inhale ilacın akciğerlere optimum dağıtımını sağlamak üzere kullanım teknikleri kontrol edilmelidir. Hasta inhaleleri kullanmada sıkıntı yaşarsa bir spacer cihazı kullanabilir. Spacer cihazlarının değiştirilmesi akciğerlere giden doz miktarında değişiklik meydana getirebileceğinden hastalar aynı tip spacer cihazını kullanmaya devam etmelidirler.

Bir spacer cihazı kullanılmaya başlandığında veya cihaz değiştirildiğinde daima tekrar en düşük doz titrasyonu gerçekleştirilmelidir.

Uygulama şekli:

AEROSA sadece inhalasyon şeklinde kullanıma yöneliktir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda AEROSA kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

4-12 yaş arası çocuklarda:

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

Çocuklarda AEROSA inhaler ile verilen maksimum onaylı flutikazon propiyonat dozu günde iki kez 100 mcg'dir.

4 yaşından küçük çocuklarda AEROSA inhaler kullanımına ilişkin veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

4.4. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Astım tedavisinde normalde kademeli bir program izlenmeli ve hasta yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.
- AEROSA hızlı ve kısa etkili bir bronkodilatörün gerektiği akut astım semptomlarının tedavisinde kullanılmamalıdır. Hastalara her zaman bir akut astım atağı durumunda semptomların hafifletilmesinde kullanılmak üzere ilaçlarını yanlarında bulundurmaları söylenmelidir.
- Hastalarda bir alevlenme sırasında veya anlamlı şekilde kötüleşen veya akut şekilde şiddetlenen astım hastalıkları varsa AEROSA tedavisi başlatılmamalıdır.
- AEROSA ile tedavi sırasında ciddi astım kaynaklı yan etkiler ve alevlenmeler meydana gelebilir. AEROSA tedavisine başlandıktan sonra astım semptomları kontrol edilmezse veya kötüleşirse hastalara tedaviye devam etmeleri ancak doktorlarına danışmaları gerektiği söylenmelidir.
- Astım semptomlarının hafifletilmesi için kısa etkili bronkodilatörlerin artan kullanımı astım kontrolünün kötüleştiğini göstermektedir ve hasta bir hekim tarafından incelenmelidir.
- Astım kontrolündeki ani ve progresif bir kötüleşme potansiyel anlamda yaşamı tehdit edicidir ve hastalar acil tıbbi yardım almalıdır. Kortikosteroid tedavisi dozunun artırılması düşünülmelidir. Hasta ayrıca mevcut AEROSA dozunun yeterli astım kontrolü sağlayamadığı durumlarda tıbbi açıdan incelenmelidir. Ek kortikosteroid tedavilerinin kullanımı düşünülmelidir.
- Astım semptomları kontrol edildiğinde AEROSA dozunun kademeli şekilde azaltılması düşünülmelidir. Tedavi dozu azaltılırken hastaların düzenli şekilde incelenmesi önemlidir. AEROSA'nın en düşük etkin dozu kullanılmalıdır. AEROSA ile tedavi aniden kesilmemelidir.
- Tüm inhale ilaç içeren kortikosteroidlerde olduğu gibi AEROSA pulmoner tüberkülozlu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

- Seyrek şekilde AEROSA yüksek terapötik dozlarda kardiyak aritmi (örn, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol ve atrial fibrillasyon) ve serum potasyumda hafif geçici bir düşmeye neden olabilir. Bu nedenle AEROSA şiddetli kardiyovasküler bozukluk, kalp ritim anomalileri, diabetes mellitus, tirotoksikoz, düzeltilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum düzeylerine eğilimli olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.
- Seyrek şekilde kan glukoz düzeylerinde artışlar bildirilmiş olup Diabetes mellitus öyküsü olan hastalara bu ilaç reçete edilirken bu dikkate alınmalıdır.
- Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi dozlamadan sonra hırıltıda hızlı bir artışla paradoksikal bronkospazm meydana gelebilir. AEROSA derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerektiğinde alternatif tedaviye başlanmalıdır.
- Özellikle adrenal fonksiyonun önceki sistemik steroid tedavisi nedeniyle bozulduğunun düşünülmesi için herhangi bir gerekçe mevcutsa hastalar AEROSA tedavisine geçirilirken dikkatli olunmalıdır.
- Özellikle uzun süreli periyotlarda önerilenden yüksek dozlarda olmak üzere tüm inhale kortikosteroid ilaçlarla sistemik etkiler meydana gelebilir. Bu etkiler oral kortikosteroidlere kıyasla çok daha seyrek meydana gelmektedir. Olası sistemik etkiler Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal spresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu, katarakt ve glokomu içermektedir. Bu nedenle hastaların düzenli şekilde incelenmesi ve inhale kortikosteroid dozunun astımın etkinlik kontrolünün sürdürüldüğü en düşük doza indirilmesi önemlidir.
- İn hale kortikosteroidlerin yüksek dozlarıyla hastalarda uzun süreli tedavi adrenal süpresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. Yüksek flutikazon dozu (tipik olarak ≥ 1000 mcg/gün) kullanan çocuklar ve <16 yaşındaki adolesanlar özellikle riskli olabilir. Çok seyrek vakalarda ayrıca 500 ila <1000 mcg arasındaki flutikazon propiyonat dozlarıyla adrenal süpresyon ve akut adrenal kriz tanımlanmıştır. Akut adrenal krizi tetikleme potansiyeli olan durumlar travma, cerrahi, enfeksiyon veya dozdaki herhangi bir hızlı azalmayı içermektedir. Görülen semptomlar tipik olarak belirsizdir ve anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, azalan bilinç düzeyi, hipoglisemi ve nöbetleri içerebilir. Stres veya elektif cerrahi periyotlarında ek sistemik kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir.
- Salmeterol ve flutikazon propiyonatin sistemik Emilimi büyük ölçüde akciğerlerde gerçekleşmektedir. Bir ölçülü doz inhaler ile bir spacer cihazının kullanımı akciğerlere ilaç salımını arttırabildiğinden bunun sistemik yan etki riskinde bir artışa neden olma potansiyeli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

- İnhale flutikazon propiyonat tedavisinin yararları oral steroid ihtiyacını minimize edecektir ancak oral steroidlerden bu ilaçla tedaviye geçirilen hastalarda uzun bir süre adrenal rezervde azalma riski devam edebilir. Daha önce yüksek doz acil kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyan hastalar da riskli olabilir. Strese neden olması muhtemel acil ve elektif durumlarda daima rezidüel yetmezlik olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Adrenal yetmezlik boyutu elektif prosedürlerden önce uzman önerisi gerektirebilir. Ritonavir plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu ciddi şekilde artırabilir. Bu nedenle, hasta için potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden daha yüksek olmadığı sürece eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Ayrıca flutikazon propiyonat ile diğer potent CYP3A inhibitörleri birlikte kullanıldığında sistemik yan etki riski artmaktadır .

- Plaseboya kıyasla AEROSA alan Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık (COPD) bulunan hastalarda 3 yıllık bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle pnömoni ve bronşit) daha sık bildirilmiştir. Üç yıllık COPD çalışmasında yaşlı hastalar, daha düşük vücut kitle endeksi olan ($< 25\text{kg/m}^2$) hastalar ve çok şiddetli hastalığı (FEV1 beklenenin $< \%30$ 'u) bulunan hastalarda tedaviden bağımsız şekilde pnömoni gelişme riski en yüksek düzeydedir. Bu enfeksiyonların klinik özellikleri ve alevlenme sıklıkla aynı anda meydana geldiğinden hekimler COPD hastalarında pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası gelişimi konusunda dikkatli olmalıdır. Şiddetli COPD bulunan hastada pnömoni gelişirse AEROSA ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

- Büyük ölçekli bir klinik çalışmada (Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması – SMART) veriler Afro-Amerikalı hastalarda, plaseboya kıyasla salmeterol kullanımı sırasında solunum ile ilişkili ciddi olay veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmüştür. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle siyah Afrikalı veya Afro-Karayip kökenli hastalara, AEROSA tedavisi sırasında astım semptomları kontrol edilmezse veya kötüleşirse tedaviye devam etmeleri gerektiği, ancak doktorlarına danışmaları gerektiği söylenmelidir.

- Eşzamanlı sistemik ketokonazol kullanımı salmeterol maruziyetini anlamlı şekilde artırmaktadır. Bu sistemik etki insidansında (örn, QTC aralığında uzama ve palpasyonlar) bir artışa neden olabilir. Dolayısıyla, salmeterol tedavisinin yararları potansiyel anlamda artan

sistemik yan etki riskinden daha fazla olmadığı sürece ketokonazol veya diğer potent CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Flutikazon Propiyonat

Normal şartlar altında, bağırsak ve karaciğerde sitokrom P450 3A4 enziminin aracılık ettiği yoğun ilk geçiş metabolizması ve yüksek sistemik klirens nedeniyle inhale dozlamdan sonra flutikazon propiyonatın düşük plazma konsantrasyonları elde edilmektedir. Bu nedenle flutikazon propiyonat aracılı klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri muhtemel değildir.

Sağlıklı deneklerde intranasal flutikazon propiyonat ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, günde iki kez ritonavir (oldukça potent bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü) 100 mg dozu flutikazon propiyonat plazma konsantrasyonları yüzlerce kat artırmış ve serum kortizol konsantrasyonlarının belirgin şekilde azalmasına neden olmuştur. Bu etkileşime ilişkin bilgiler inhale flutikazon propiyonat için mevcut değildir ancak flutikazon propiyonat plazma düzeyinde belirgin bir artış beklenmektedir. Cushing sendromu ve adrenal süpresyon vakaları bildirilmiştir. Yararları, artan sistemik kortikosteroid yan etkiler riskinden daha yüksek olmadığı sürece bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada daha düşük potense sahip bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazol tek inhalasyondan sonra flutikazon propiyonat maruziyetini %150 artırmıştır. Bu etki tek başına flutikazon propiyonata kıyasla plazma kortizol düzeyinde daha fazla düşüğe neden olmuştur. İtrakonazol gibi diğer potent CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin de sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir. Dikkatli olunması ve bu ilaçlarla uzun süreli tedaviden mümkünse kaçınılması önerilmektedir.

Salmeterol

Potent CYP3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı denekte 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mcg) ve ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanımı plazma salmeterol maruziyetinde

anamlı bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1.4 kat ve EAA 15 kat). Bu etki tek başına salmeterol ve ketokonazol tedavisine kıyasla salmeterol tedavisinin diğer sistemik yan etki insidansında (örn, QTc aralığında uzama ve palpasyonlar) bir artışa neden olabilir.

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

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

Orta düzeyde CYP 3A4 inhibitörleri

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

İnhale kortikosteroid ile uzun süreli tedavi gören çocukların boyunun düzenli şekilde izlenmesi önerilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Bu sınıftaki ilaçlarla ilgili geniş klinik deneyim, etkilerinin terapötik dozlarla ilişkili olduğuna dair bir kanıt ortaya koymamıştır. Ne salmeterol ksinafoatın ne de flutikazon propiyonatın genetik toksisite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.

Laktasyon dönemi

Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonatın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili deneyimler yetersizdir. Emzirme döneminde tercihen kullanılmamalıdır.

Salmeterol süte geçer. Terapötik dozlarda inhale edilen salmeterol ve flutikazon propiyonatın plazma düzeyleri çok düşüktür ve buna bağlı olarak anne sütündeki konsantrasyonların düşük olması muhtemeldir. Bu, sütünde düşük ilaç konsantrasyonları ölçülen emziren hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

AEROSA salmeterol ve flutikazon propiyonat içerdiğinden bileşiklerden her biriyle ilişkilendirilen tipte ve şiddette yan etkiler beklenebilir. İki bileşiğin eşzamanlı uygulanmasını takiben ek yan etki insidansı söz konusu değildir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile ilişkilendirilen yan etkiler aşağıda organ sistemi sınıfına ve frekansa göre liste halinde sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Ağız ve boğazda kandidiyazis, pnömoni, bronşit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kütanöz duyarlılık reaksiyonları

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

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Tremor

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Palpitasyon

Yaygın olmayan: Taşikardi

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Boęaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit

Çok seyrek: Paradoksikal bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyonlar

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, Travmatik özellikler

Çok seyrek: Artralji, miyalji

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

İnhale flutikazon propiyonat ile kronik doz aşımı adrenal süpresyon riskini doğurmaktadır.

Adrenal rezervin izlenmesi gerekli olabilir. Flutikazon propiyonat ile doz aşımı vakalarında semptom kontrolü için uygun dozda AEROSA tedavisine yinede devam edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Adrenerjikler ve diğer antihistaminikler

ATC kodu: R03AK06

AEROSA astım klinik çalışmaları

Uzun süreli astımlı 3416 erişkin ve adolesanda 12 aylık bir çalışmada (Optimal Astım Kontrolünü Sağlanması, OAKS) astım tedavisi hedeflerinin erişilebilir olup olmadığının belirlenmesi için tek başına inhale kortikosteroidlere (Flutikazon Propiyonat) ile AEROSA'nın etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu **Toplam kontrol sağlanana veya çalışma ilacının en yüksek dozuna erişilene kadar 12 haftada bir artırılmıştır. OAKS AEROSA verilen daha fazla hastada tek başına IKS verilen hastalara kıyasla astım kontrolü sağlandığı ve bu kontrolün daha düşük kortikosteroid dozunda elde edildiğini göstermiştir.

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

Genel çalışma bulguları aşağıdakileri göstermiştir:

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

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

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

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

≥18 yaşındaki dirençli astım hastası 318 kişide yapılan bir çift kör, randomize, paralel gruplu çalışmada iki haftalık sürede günde iki kez iki inhalasyonla (çift doz) AEROSA kullanımının güvenilirlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışma 14 güne kadar her AEROSA dozu inhalasyonunun iki katına çıkarılmasının günde iki kez tek inhalasyona kıyasla beta agonist ile ilişkili yan etkilerde küçük bir artışa (tremor; 0'a karşı 1 hasta [%1], palpasyon; 1 hastaya [<%1] karşı 6 [%3], kas krampları; 1 [<%1] hastaya karşı 6 [%3]) ve inhale kortikosteroid ile ilişkili yan etkilerde benzer bir insidansa neden olduğunu göstermiştir (örn, oral kandidiyazis; 16

hastaya [%8] karşı 6 [%6], ses kısıklığı; 4 hastaya [%2] karşı 2 [%2]). AEROSA dozunun ek kısa süreli (14 güne kadar) inhale kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulan erişkin hastalarda iki katına çıkarılması düşünülürse beta agonist ile ilişkili yan etkilerdeki küçük artış dikkate alınmalıdır.

Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması (SMART)

SMART çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu 28 haftalık bir çalışma olup ABD'de yapılan hastanın normal astım tedavisinde ek olarak 13.176 hastanın salmeterol (günde iki kez 50µg) ve 13.179 hastanın plasebo grubuna atıldığı bir çalışmaydı. ≥12 yaşında olan, astım tanısı konulan ve astım ilacı kullanmakta olan (ancak bir UESBA değil) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma girişte başlangıçta IKS kullanımı kaydedilmiş ancak çalışmada buna gerek duyulmamıştır. SMART çalışmasında primer sonlanma noktasında solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısıydı.

SMART Çalışmasındaki Temel Bulgular: Primer Sonlanma Noktası

Hasta grubu	Primer sonlanma olayı sayısı/hasta sayısı		Bağlı Risk (%95 güven aralığı)
	salmeterol	plasebo	
Tüm hastalar	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
İnhale steroid kullanan hastalar	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
Afro-Amerikalı hastalar	20/2,366	5/2,319	4.10 (1.54, 10.90)

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

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

	Sekonder sonlanma olayı sayısı/hasta sayısı		Bağlı Risk (%95 güven aralığı)
	Salmeterol	Plasebo	
Solunum ile ilişkili mortalite			
İnhale steroid kullanan hastalar	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)

Kombine astım kaynaklı mortalite veya yaşamı tehdit eden deneyim			
İnhale steroid kullanan hastalar	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	21/7049	9/7041	2.39 (1.10, 5.22)
Astım ile ilişkili mortalite			
İnhale steroid kullanan hastalar	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	9/7049	0/7041	*

(*=plasebo grubunda hiç olay bulunmadığından hesaplanamamıştır. Koyu rakamla yazılan risk %95 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Yukarıdaki tablodaki sekonder sonlanma noktaları tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılığa erişmiştir). Kombine tüm nedenlere bağlı mortalite veya yaşamı tehdit edici deneyim, tüm nedenlere bağlı mortalite veya tüm nedenlere bağlı hastaneye yatma sekonder sonlanma noktaları tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir.

Etki mekanizması:

AEROSA farklı etki şekline sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içermektedir.

İki etkin maddenin ilgili etki mekanizmaları aşağıdaki tartışılmaktadır.

Salmeterol:

Salmeterol reseptörün sekonder bağlanma bölgesine bağlanan uzun bir yan zincire sahip selektif uzun etkili (12 saat) bir beta-2-adrenoseptör agonisttir.

Salmeterol klasik kısa etkili beta-2-agonistlerin önerilen dozlarına kıyasla en az 12 saat süren daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlamaktadır.

Flutikazon propiyonat:

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Salmeterol:

Emilim:

Salmeterol etkisini akciğerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma düzeyleri terapötik etkinin bir belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 pg/ml veya daha az) plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zor olduğundan salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı veriler bulunmaktadır. Salmeterol ksinafoatın düzenli kullanımını takiben, hidroksinaftoik asit sistemik dolaşımında tayin edilebilir ve kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 100 ng/ml'ye ulaşır. Bu konsantrasyonlar, toksisite çalışmalarında gözlenen kararlı durum konsantrasyonlarından 1000 kez daha düşüktür. Havayolu tıkanıklığı olan hastalarda uzun süreli düzenli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir zararlı etki görülmemiştir.

Dağılım:

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı % 96'dır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Flutikazon propiyonat:

Emilim:

Sağlıklı deneklerde inhalasyon yoluyla alınan tek doz flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5-11'i arasında değişmektedir. Astım hastalarda inhale flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha düşük bir düzeyi gözlenmiştir.

Sistemik emilim temelde akciğerlerde meydana gelmekte olup ilk başta hızlı ve sonrasında uzun sürelidir. İn hale dozun kalanı yutulabilir ancak düşük suda çözünürlük ve presistemik metabolizma nedeniyle sistemik maruziyete minimum katkıda bulunur ve oral biyoyararlanımının %1'den az olmasını sağlar

Dağılım:

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

Plazma proteinine bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Artan inhale dozla sistemik maruziyette doğrusal bir artış söz konusudur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

CFC olmayan itici Norfluranin iki yıllık periyotlarda günlük maruziyet uygulanan çok çeşitli hayvan türlerinde, hastaların bulunması muhtemel düzeylerden çok daha yüksek buhar konsantrasyonlarında toksik etki sergilemediği gösterilmiştir.

FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her püskürtmede;

HFA 134a 72.7137 mg

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik yoktur,

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ağızlık kapağını sıkıca çıkarınız ve yerine oturmasını sağlayınız.

Metal kutu basınçlı bir sıvı içermektedir. 25°C'nin üstündeki sıcaklıklarda saklamayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

120 doz, dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp Salmeterol/Flutikazon 25/250 mcg aerosol.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kap boş olduğu düşünülse bile delinmemeli, kırılmamalı veya yakılmamalıdır.

Basınçlı kaplarda bulunan inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçların çoğunda olduğu gibi bu ilacın terapötik etkisi kap soğukken azalabilir.

İnhalerin test edilmesi:

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

AEROSA aerosol inhaler' in kullanım talimatları

1. Hasta kapağın iki yanından hafifçe sıkarak ağızlık kapağını çıkarmalıdır.
2. Hasta herhangi bir yabancı cisim olup olmadığını görmek üzere inhalelerin içini ve dışını, ağızlık kısmı da dahil olmak üzere kontrol etmelidir.
3. Hasta gevşek yabancı cisimleri gidermek ve inhalelerin içeriğinin eşit şekilde karışmasını sağlamak üzere inhaleleri iyice çalkalamalıdır.
4. Hasta inhaleleri parmakları ve baş parmağı arasında dik olarak tutmalı, başparmağı alt kısma, ağızlığın altına gelmelidir.

5. Hasta nefesini mümkün olduğunca uzun süreli olarak vermeli, ardından ağızlığı dişlerinin arasına yerleştirerek dudaklarını etrafında kapatması gerekmektedir. Hastaya ağızlığı ısırması söylenmelidir.
6. Hasta ağızından nefes almaya başladığı sırada halen düzenli ve derin şekilde nefes alır haldeyken inhalerin üst kısmına bastırarak AEROSA püskürtmesini sağlamalıdır.
7. Hasta nefesini tuttuğu sırada inhaleri ağızından çıkarmalı ve parmağını inhalerin üstünden çekmelidir. Hasta mümkün olduğunca uzun süre nefeslerini tutmalıdır.
8. İkinci bir inhalasyon uygulamak için hastanın inhaleri dik konumda tutması ve 3 -7. adımları tekrarlamadan önce yaklaşık otuz saniye kadar beklemesi gerekmektedir.
9. Hastanın kapağı hafifçe iterek ve yerine oturarak inhalasyondan hemen sonra ağızlık kapağını geri takmaları gerekmektedir. Kapak için aşırı kuvvet uygulamaya gerek yoktur, yerine oturacaktır.

Hastanın 5, 6 ve 7. adımlara gelmek için acele etmemesi gerekmektedir. Hastanın inhaleri kullanmadan önce mümkün olduğunca yavaş şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hasta ilk seferlerde ayna karşısına geçip pratik yapmalıdır. İnhalerden veya ağız kenarlarından buhar çıktığını görmesi halinde 2. adımdan tekrar başlaması gerekmektedir.

Temizleme

İnhalerinizi en az haftada bir kez temizlemeniz gerekmektedir.

Ağızlık başlığını çıkarın.

Tüpü plastik kabından çıkarmayın.

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

Ağızlık başlığını doğru yönde geri takın. Kapak için aşırı kuvvet uygulamaya gerek yoktur, yerine oturacaktır.

Metal kabı suya koymayın.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekpres Cad. 343003 No:1 Kat:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 20

Faks: 0212 697 23 10

8. RUHSAT NUMARASI

245/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ