

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVOSAL 25 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Salmeterol ksinafoat* 36,25 mcg

*25 mcg Salmeterol'e eşdeğer

Yardımcı maddeler:

Dehidrat alkol 3,693 mcg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Sprey

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NOVOSAL,

- Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla bir inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren (inhaler steroidlerle kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda) kullanılır.
- Orta ve ağır KOAH olgularında uzun etkili β_2 agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

NOVOSAL, sadece oral inhalasyon yoluyla kullanım içindir.

NOVOSAL, düzenli olarak kullanılmalıdır. Tedaviden sağlanacak yarar ilacın birkaç doz alınmasından sonra belirgin olacaktır. Doz aşımına bağlı olarak, salmeterolün sınıfına özgü advers etkiler meydana gelebileceğinden, uygulamanın sıklığı veya dozu sadece doktor tavsiyesiyle arttırılmalıdır.

Astım

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar:

Başlangıç dozu günde iki kez iki inhalasyondur (2×25 mikrogram salmeterol).

Daha şiddetli hava yolu tıkanıklığı olan astım hastalarında doz, günde iki kez 4 inhalasyona kadar (4×25 mikrogram salmeterol) arttırılabilir.

4 yaş ve üzeri çocuklar:

Günde iki kez iki inhalasyon (2×25 mikrogram salmeterol)

Güvenlilik ve etkinlik ile ilgili veriler yetersiz olduğundan dolayı, 4 yaşından küçük çocuklarda NOVOSAL kullanımını önerilmemektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Yetişkinler:

Başlangıç dozu günde iki kez iki inhalasyondur (2×25 mikrogram salmeterol).

Çocuklar:

Çocuklar için kullanım uygun değildir.

Nefes alma ile (inspirasyon) aerosol uygulamasının aynı anda olmasında (senkronizasyonunda) zorluk yaşayan hastalar (örneğin; çocuklar, yaşlılar) için inhaler cihazının uygun bir hava odacığı ile birlikte kullanılması yardımcı olabilir.

Uygulama şekli:

NOVOSAL, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon spreyinin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

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

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaşından küçük çocuklarda NOVOSAL kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Salmeterol ksinafoat ve/veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

NOVOSAL, 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.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Astım tedavisinde kademeli bir program takip edilmeli ve hasta cevabı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testlerinden izlenmelidir.

Salmeterol inhale veya oral kortikosteroidlerin yerine kullanılamaz. Hastalar NOVOSAL ile tedaviye başladıktan sonra kendilerini iyi hissetseler bile doktora danışmadan steroid tedavisini kesmemeleri veya steroid dozunu azaltmamaları hususunda uyarılmalıdır.

NOVOSAL, kısa etkili bronkodilatörlerin etkili olduğu akut astmatik semptomları gidermek için kullanılmamalıdır. Hastalara bu gibi durumlarda kurtarıcı tedavi olarak kullanacakları ilaçları hazır bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

Semptomların rahatlatılması için bronkodilatörlerin özellikle kısa etkili inhale beta₂-agonist kullanımının artması astım kontrolünün kötüleştiğini gösterir. Eğer hasta kısa etkili rahatlatıcı bronkodilatörlerin sağladığı etkinin azaldığını hissediyor ve her zaman kullanıldığından daha fazla inhalasyona gereksinim duyuyorsa doktora danışması konusunda bilgilendirilmelidir. Bu durumda hasta yeniden değerlendirilmeli ve antiinflamatuvar tedavinin artırılması (ör. daha yüksek inhale kortikosteroid kullanılması veya oral kortikosteroid tedavisine başlanması) göz önünde bulundurulmalıdır. Şiddetli astım alevlenmeleri normal yolla tedavi edilmelidir.

NOVOSAL ile tedavi sırasında astımla ilişkili olarak ciddi istenmeyen etkiler veya alevlenmeler meydana gelebilir. Tedaviye başladıktan sonra astım semptomlarının yeterli kontrolünün sağlanamadığı veya kötüleştiği durumlarda hastalar tedaviye devam etmeleri fakat tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Astım kontrolünün ani ve ilerleyen şekilde kötüleşmesi hayatı tehdit eden bir durumdur ve kortikosteroid tedavisinin başlatılması veya kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir. Bu durumda, günlük pik akışının izlenmesi tavsiye edilir Astımın idame tedavisinde salmeterol

inhale veya oral kortikosteroidlerle birlikte verilmelidir. Uzun etkili bronkodilatörler astım idame tedavisinde tek ya da esas tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Astım semptomları kontrol altına alındığında salmeterol dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir. Tedavi kademeli olarak azaltıldığında hastaların düzenli olarak gözden geçirilmesi önemlidir. Etkili en düşük salmeterol dozu kullanılmalıdır.

NOVOSAL, tirotoksikozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Nadiren kan glukoz seviyelerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle diabetes mellitus öyküsü olan hastalara NOVOSAL reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Beta₂ agonist tedavisi potansiyel olarak ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Akut şiddetli astımda bu etki hipoksi ile veya eş zamanlı ksantin türevleri, steroid ve diüretik kullanımı ile artabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Serum potasyum seviyeleri bu gibi durumlarda monitörize edilmelidir.

Büyük ölçekli bir klinik çalışmadan (Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması – SMART) elde edilen veriler Afro-Amerikalı hastalarda, plaseboya kıyasla salmeterol kullanımı sırasında solunum ile ciddi olay veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Siyah Afrikalı veya Afro- Karayip soyundan gelen hastalar astım semptomlarının yeterli kontrolünün sağlanamadığı veya kötüleştiği durumlarda tedaviye devam etmeleri fakat tıbbi yardım istemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Sistemik ketokonazol ile eş zamanlı kullanım salmeterole sistemik maruziyeti anlamlı oranda arttırmıştır. Bu durum sistemik etkilerin insidansında artışa neden olabilir (örneğin QTc aralığında uzama ve çarpıntı). Bu nedenle, salmeterol tedavisinin hastaya sağlayacağı yararlar potansiyel olarak artan sistemik yan etki riskinden fazla değilse ketokonazol ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Hastalar cihazın doğru kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir ve inhale edilen ilacın akciğerlere optimum dağılımından emin olmak için hastaların cihaz kullanım teknikleri kontrol edilmelidir.

Sistemik absorpsiyon büyük ölçüde akciğerlerde gerçekleştiği için, ölçülü doz inhaleri ile birlikte hava odacığı cihazı kullanımı akciğerlere olan dağılımı değiştirebilir. Bu da sistemik advers etki riskinde potansiyel olarak artışa neden olabileceğinden doz ayarlaması gerekli olabilir.

Bu tıbbi ürün az miktarda –her dozda 100 mg’den daha az- alkol içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-adrenerjik blokörler salmeterolün etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Hem selektif hem de selektif olmayan beta-blokörlerinin kullanımını zorunlu olmadıkça kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Beta₂ agonist tedavisi potansiyel olarak ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Akut şiddetli astımda bu etki hipoksi eş zamanlı ksantin türevleri, steroid ve diüretik kullanımı ile artabileceğinden hasta konu ile ilgili uyarılmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri

7 gün süresince 15 sağlıklı gönüllüde günde bir kez oral olarak uygulanan 400 mg ketokonazolle günde iki kez inhale edilen 50 mcg salmeterolün eş zamanlı kullanımı plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır (C_{maks} 1.4 kat, EAA 15 kat artmıştır). Böyle bir durum tek başına salmeterol tedavisi veya ketokonazol tedavisi ile karşılaştırıldığında salmeterol tedavisinin sistemik etkilerinin insidansında artışa neden olabilir (örneğin QTc aralığında uzama ve çarpıntı). Kan basıncında, kalp atış hızında, kan şekerinde ve kan potasyum seviyelerinde klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir. Ketokonazolle eş zamanlı tedavi salmeterolün yarı ömrünü ve tekrarlı doz uygulamasından sonra salmeterol birikimini arttırmamıştır. Bu nedenle, salmeterol tedavisinin hastaya sağlayacağı yararlar potansiyel olarak artan sistemik yan etki riskinden fazla değilse salmeterol ve ketokonazol’un birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Benzer bir etkileşim riskinin diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile de meydana gelmesi olasıdır (örneğin itrakonazol, telitromisin, ritonavir).

Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri

6 gün süreyle 15 sağlıklı gönüllü bireye eş zamanlı günde üç kez oral olarak uygulanan 500 mg eritromisin ve günde iki kez inhale edilen 50 mcg salmeterol, salmeterol maruziyetinde az fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışla sonuçlanmıştır (C_{maks} 'ta 1.4 kat, EAA'da 1.2 kat). Eritromisin ile eş zamanlı kullanım herhangi bir advers etki ile ilişkili bulunmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

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

Hayvan çalışmalarında, beta₂ agonistlerin fetüs üzerindeki tipik olan bazı etkileri, terapötik dozlardan önemli ölçüde yüksek dozlara maruz bırakılan hayvanlarda görülmüştür.

NOVOSAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda NOVOSAL kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Salmeterol'ün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Salmeterol'ün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup

durdurulmayacağına ya da NOVOSAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NOVOSAL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

HFA-134a ile gerçekleştirilen çalışmalarda, HFA-134a sıçanların üreme performansı ve laktasyonu veya sıçanların ardışık iki neslinde veya tavşanların fetal gelişimi üzerinde herhangi bir etki ortaya çıkarmamıştır.

Üreme yeteneği/Fertilite

NOVOSAL'ın üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NOVOSAL'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini gösteren çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda verilen istenmeyen etki sıklıklarının günde iki kez 50 mcg standart dozda gözlendiği tahmin edilmektedir. Günde iki kez 100 mcg'den daha yüksek dozlardaki sıklıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşağıda verilen belirtilerle birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Yaygın olmayan: Döküntü (kaşıntı ve kızarıklık)

Bilinmiyor: Bronkospazm ve anafilaktik şok, ödem ve anjiyoödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Çarpıntı

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Kardiyak aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Orofaringeal iritasyon, paradoksikal bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Mide bulantısı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Spesifik olmayan göğüs ağrısı

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi doz uygulamasından sonra hırıltıda ani bir artış ve pik ekspiratuvar akış hızında ani bir düşüş ile birlikte paradoksikal bronkospazm meydana gelebilir. Böyle durumlar hemen hızlı etki eden inhale bronkodilatörler ile tedavi edilmelidir. Böyle bir durumda NOVOSAL ile tedavi hemen sonlandırılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekli ise tedavi başlatılmalıdır (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Beta₂-agonist tedavisinin farmakolojik yan etkileri olarak titreme, baş ağrısı ve palpasyonlar bildirilmiştir; fakat bu etkiler geçici olma ve düzenli tedavi ile azalma eğilimindedir. Titreme ve çarpıntı günde iki kez 50 mcg'den daha yüksek dozlar uygulandığında daha sık meydana gelebilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Salmeterolün aşırı dozu ile beklenen belirtiler ve bulgular baş dönmesi, tremor, sistolik kan basıncında artışlar, taşikardi ve baş ağrısıdır. Hipokalemi de meydana gelebilir. Serum potasyum seviyelerinin izlenmesi gereklidir. Potasyum replasmanı göz önünde bulundurulmalıdır. Salmeterolün aşırı dozu için tercih edilen antidot kardiyoselektif β -bloke edici ajandır. Kardiyoselektif β -bloke edici ajanlar bronkospazm geçmişi olan hastalarda son derece dikkatli kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif beta₂-adrenoseptör agonistleri

ATC kodu: R03AC12

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan bir uzun yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir beta₂-adrenoseptör agonistidir. Salmeterolün bu farmakolojik özellikleri histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve kısa etkili konvansiyonel beta₂-agonistlerin önerilen dozlarına göre en az 12 saat süren, daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar.

In vitro testler salmeterolün, insan akciğerlerinde histamin, lökotrienler ve prostaglandin D₂ gibi mast hücresi mediyatörlerinin salımının 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 artık belirgin olmadığına bile devam eder. Tek bir salmeterol dozu bronşiyal aşırı duyarlılığı 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.

Salmeterol KOAH'a eşlik eden durumların tedavisinde kullanılmış ve semptomlarda ve akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Astımla ilgili klinik çalışmalar:

Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) (SMART)

SMART, standart tedaviye eklenen salmeterol (günde iki kez 50 mcg) veya plasebonun güvenliliğinin karşılaştırıldığı 13,176 hastanın salmeterole ve 13,179 hastanın plaseboya randomize edildiği, ABD’de yapılan 28 haftalık çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü büyük çaplı bir paralel grup çalışmasıdır. Çalışmaya 12 yaş ve üstünde olan ve astım tedavisi gören (LABA dışında bir tedavi) hastalar katılmıştır. Çalışma başlangıcında, başlangıç inhale kortikosteroid kullanımı kayıt edilmiştir. Primer sonlanma noktası solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların birleşik sayısı olarak belirlenmiştir.

SMART çalışmasından anahtar bulgular: primer sonlanım noktası

Hasta grubu	Primer sonlanım noktası vakalarının sayısı/hasta sayısı		Rölatif 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-Amerikan hastalar	20/2.366	5/2.319	4.10 (1.54, 10.90)

(Koyu karakterle yazılan yerlerde risk istatistiksel olarak %95 seviyesindedir).

Başlangıçta inhale steroid kullanımı ile SMART çalışmasından elde edilen anahtar bulgular:
ikincil sonlanım noktaları

	İkincil sonlanım noktası vakalarının sayısı/hasta sayısı		Rölatif risk (%95 güven aralığı)
	Salmeterol	Plasebo	
Solunum ilişkili ölüm			
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 ilişkili ölüm veya hayat tehdit edici 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 ilişkili ölüm			
İnhale steroid kullanan hastalar	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	9/7049	0/7041	*

(*=plasebo grubunda herhangi bir vakanın olmamasından dolayı hesaplanamamıştır. Koyu karakterle yazılan yerlerde risk istatistiksel olarak %95 seviyesindedir. Yukarıdaki tablodaki ikincil sonlanım noktaları tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır). Kombine tüm nedenlere bağlı ölümler veya hayat tehdit edici deneyim, tüm nedenlere bağlı ölümler veya tüm nedenlere bağlı hastaneye kaldırılmaya ait ikincil sonlanım noktaları, tüm popülasyonda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır

KOAH klinik çalışmaları

TORCH çalışması (TOWARDS A REVOLUTION IN COPD HEALTH; KOAH'ta devrime doğru):

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 değerlerin % 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 sağkalım durumu, çalışmadan çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın hastaların tümü için tespit edilmiştir. Başlıca sonlanma noktası, plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılması olmuştur.

	Plasebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/flutikazon 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)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
Risk oranı, komponentlerine karşı salmeterol/flutikazon 50/500 (GA) p değeri	Geçerli değil	0.932 (0.77, 1.13)	0.774 (0.64, 0.93)	Geçerli değil
		0.180	0.525	0.052 ¹
		0.481	0.007	

¹ Birincil etkinlik karşılaştırması üzerinde yapılmış 2 ara analizin sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış P değeri

Salmeterol/flutikazon ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında 3 yıl sonunda iyileşmiş sağ kalıma doğru bir eğilim olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı $p \leq 0.05$ değerine ulaşılamamıştır. Üç yıl içinde KOAH'a bağlı nedenlerden dolayı ölen hastaların yüzdesi plasebo için % 6.0, salmeterol için % 6.1, flutikazon için % 6.9 ve salmeterol/flutikazon için % 4.7'dir.

Salmeterol, flutikazon veya plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon kombinasyonu ile yılda ortalama orta-şiddetli alevlenme sayısı anlamlı ölçüde azalmıştır (Plasebodaki 1.13, flutikazon grubundaki 0.93, salmeterol grubunda 0.97 oranı ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon grubundaki ortalama oran 0.85 olmuştur). 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 düzelmeye 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 ($p = 0.017$). A 4 birimindeki düşüşün klinik olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir.

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 kombinasyonunun plaseboya karşı risk oranı: 1.64, % 95 GA: 1.33 ve 2.01 arasında, $p < 0.001$). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; tedavi sırasında birincil olarak pnömoniye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon kombinasyonu için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (plasebo % 5.1, salmeterol % 5.1, FP % 5.4 ve salmeterol/flutikazon kombinasyonu %6.3; plaseboya karşı salmeterol/flutikazon kombinasyonu için risk oranı: 1.22, % 95 GA: 0.87 ve 1.72 arasında, $p = 0.248$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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 dolaşımında tayin edilebilir ve kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 100 ng/ml'ye ulaşır. Bu konsantrasyonlar, toksisite çalışmalarında gözlenen kararlı durum konsantrasyonlarından 1000 kat daha düşüktür. Havayolu tıkanıklığı olan hastalarda uzun süreli düzenli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir ters etki görülmemiştir.

Dağılım:

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı % 96'dır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarından elde edilen klinik kullanımla ilişkili bulgular, farmakolojik aktivitenin fazla olmasından kaynaklanan etkiler olmuştur.

Salmeterol ksinafoat ile gerçekleştirilen üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarında sıçanlarda herhangi bir etki gözlenmemiştir. Tavşanlarda, yüksek maruziyet seviyelerinde (EAA'lar karşılaştırıldığında, insanlar için önerilen günlük dozun yaklaşık 20 katı) klasik beta₂ agonist

tedavisi ile embriyo ftal toksisite (yarık damak, göz kapaklarının erken açılması, sternebral füzyon ve frontal kafatası kemiklerinde azalmış kemikleşme oranı) meydana gelmiştir.

Salmeterol ksinafoat genotoksisite çalışmalarında negatif sonuçlanmıştır.

CFC içermeyen bir itici gaz olan HFA 134a'nın çok yüksek buhar konsantrasyonlarında (insanlarda görülebilecek konsantrasyonlardan yüksek düzeyde fazla), iki yıllık bir süreç boyunca günlük maruziyet uygulanan hayvan türlerinin geniş aralığında toksik etkiye neden olmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

HFA134a

Oleik asit

Dehidrat alkol

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizlięi yoktur.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün işığından ve donmaktan koruyunuz.

Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

NOVOSAL 25 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol, 120 dozluk plastik valfli, alüminyum aerosol tüplerde karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/2

Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 20 95

Faks: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

243/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

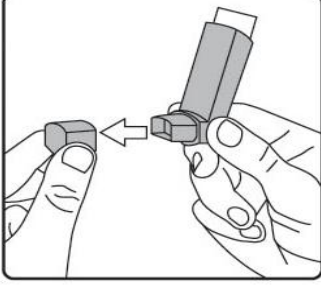
İlk ruhsat tarihi: 03.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon spreynin kullanım talimatı

İnhalasyon spreynin test edilmesi:



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

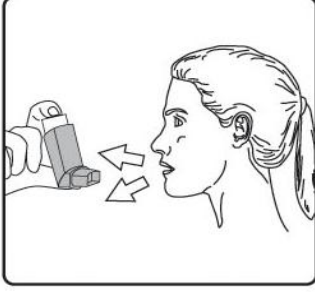
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süre kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreynizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

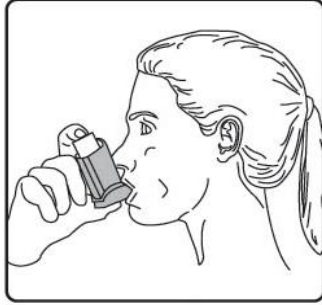
1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon spreynizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



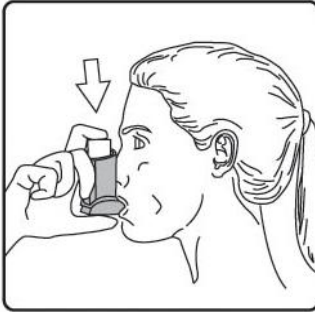
3. İnhalasyon spreynizi baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreynizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



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



6. Nefesinizi birkaç saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağızınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreynizin üst kısmından çekiniz.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.

8. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

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

İnhalasyon spreyinin temizlenmesi

İnhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

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