

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESPİVENT 50 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Salmeterol ksinafoat* 72,50 mcg

*50 mcg Salmeterol'e eşdeğer.

Yardımcı madde:

Laktoz 12,9275 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren blister.

Blisterlenebilen alu folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RESPİVENT,

- 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 beta₂ agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.

RESPİVENT, aynı dozda devam edilmesi gereken inhale veya oral kortikosteroidlerin yerine kullanım için değildir. Bu nedenle, RESPİVENT tedavisine başlanacağı zaman kortikosteroid tedavisi azaltılmamalı veya durdurulmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RESPIVENT, sadece oral inhalasyon yoluyla kullanım içindir.

RESPIVENT, düzenli bir şekilde kullanılmalıdır. Tedaviden sağlanacak yarar, ilacın birkaç doz alınmasından sonra belirgin olacaktır.

Astım gibi reversibl solunum yolu obstrüksiyonu:

Yetişkinler (yaşlılar dahil) ve 12 yaş ve üzeri adölesanlar:

Başlangıç dozu günde iki kez bir inhalasyondur. Gerekli olduğu takdirde doz günde iki kez 2 inhalasyona arttırılabilir.

4-12 yaş arası çocuklar:

Günde iki kez bir inhalasyon.

4 yaşın altındaki çocuklarda salmeterol kullanımının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik veriler yetersiz olduğundan, RESPIVENT'in 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Uygulamanın sıklığı ve dozu sadece doktor tavsiyesiyle arttırılmalıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Yetişkinler (yaşlılar dahil):

Başlangıç dozu günde iki kez bir inhalasyondur.

Çocuklar ve adölesanlar:

Çocuklarda ve adölesanlarda endike değildir.

Uygulama şekli:

RESPIVENT, sadece oral inhalasyon içindir.

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

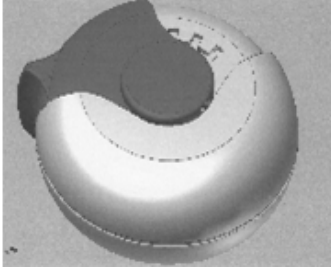
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermelidir.

Kullanıma ilişkin detaylı bilgi kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

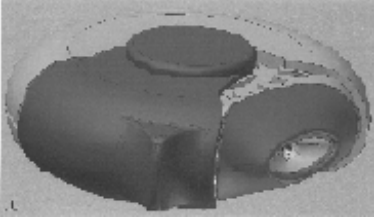
KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

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



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

İnhalasyon cihazı'nın üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazı'nı kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

RESPIVENT İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

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

1.Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

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

2.İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız-asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, İnhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3.Kapatma

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

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

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaşın altındaki çocuklarda salmeterol kullanımının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik veriler yetersiz olduğundan, RESPIVENT'in 4 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. 4 yaş ve üzeri çocuklarda kullanım için "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" alt başlığına bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Salmeterol ksinafoat ve/veya ürünün içindeki laktoza 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.

RESPIVENT, 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 kortikosteroid ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediyatrik 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 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. İdame astım tedavisi için salmeterol, inhale veya oral kortikosteroidlerle birlikte verilmelidir.

İnhale kortikosteroidler ile yeterli astım semptom kontrolünün sağlanamadığı durumlarda RESPİVENT ek tedavi olarak başlatılsa da; hastalar, şiddetli astım alevlenmelerinin olduğu ya da astımın anlamlı oranda veya akut olarak kötüleştiği durumlarda RESPİVENT ile tedaviye başlatılmamalıdır.

RESPİVENT ile tedavi sırasında astımla ilişkili ciddi advers olaylar 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.

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

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

Uzun etkili bronkodilatörler idame astım tedavisinde tek başına veya asıl tedavi olarak kullanılmamalıdır. Semptomların rahatlatılması için bronkodilatörlerin, özellikle de kısa etkili inhale beta₂-agonistlerin kullanımındaki artış, astım kontrolünün kötüleştiğini göstermektedir. Eğer hasta, kısa etkili rahatlatıcı bronkodilatörlerin sağladığı etkinin azaldığını hissediyor ve her zaman kullandığından daha fazla inhalasyona gereksinim duyuyorsa, doktora danışması konusunda bilgilendirilmelidir. Bu durumda hasta yeniden değerlendirilmeli ve antiinflamatuvar tedavinin artırılması konusundaki gereksinimi (ör. daha yüksek dozlarda inhale kortikosteroid kullanılması veya oral kortikosteroid tedavisine başlanması) göz önünde bulundurulmalıdır. Şiddetli astım alevlenmeleri normal yolla tedavi edilmelidir.

Astım semptomları kontrol altına alındığında, salmeterol dozunun kademeli olarak azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi kademeli olarak azaltıldığında hastaların düzenli olarak incelenmesi önemlidir. Etkili en düşük salmeterol dozu kullanılmalıdır.

Salmeterol, tirotoksikozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Salmeterol kullanımı ile nadiren kan glukoz seviyelerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle, diabetes mellitus öyküsü olan hastalara RESPIVENT reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm sempatomimetik ilaçlarla, özellikle de terapötik dozlardan daha yüksek dozlarda uygulandıklarında, nadiren sistolik kan basıncında ve kalp atım hızında artış gibi kardiyovasküler etkiler görülebilir. Bu nedenle RESPIVENT, daha 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 olarak ksantin türevlerinin, steroidlerin ve diüretiklerin 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 ilişkili ciddi olay veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Bu artışın farmakogenetik veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Siyah Afrikalı veya Afro-Karayip soyundan gelen hastalar, RESPIVENT tedavisi sırasında 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 RESPIVENT'in kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktoz uyarısı

RESPIVENT laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-adrenerjik blokörler salmeterolün etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Hem selektif hem de selektif olmayan beta-blokörlerin kullanımını zorunlu kılacak bir neden yoksa, kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Beta₂-agonist tedavisi, potansiyel olarak ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Akut şiddetli astımda bu etki, hipoksi ile veya eş zamanlı olarak ksantin türevlerinin, steroidlerin ve diüretiklerin kullanımı ile artabileceğinden dikkatli olunmalıdır

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 atım hızında, kan şekerinde ve kan potasyum seviyelerinde klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir. Ketokonazolle eş zamanlı tedavi, salmeterolün eliminasyon 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 olarak günde üç kez oral yolla 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 ciddi 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 çalışmaları üreme toksisitesi bakımından direkt veya indirekt zararlı etkiler ortaya koymamaktadır. Zararlı etkiler terapötik dozlardan önemli ölçüde yüksek dozlara maruz bırakılan hayvanlarda görülmüştür.

RESPIVENT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Salmeterol'ün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, salmeterolün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RESPIVENT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RESPIVENT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

RESPIVENT'in üreme yeteneđi/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Salmeterolün araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkilerini inceleyen çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olayların görülme sıklığı, sistem-organ sınıfına göre aşağıda belirtilmektedir:

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).

Yaygın ve yaygın olmayan sıklıkta gözlenen advers olaylar genel olarak klinik çalışmalardan, çok seyrek sıklıkta gözlenen advers olaylar ise genel olarak pazarlama sonrası spontan olarak bildirilen verilerinden elde edilmiştir.

Aşağıda verilen istenmeyen etki sıklıklarının günde iki kez uygulanan 50 mcg standart doz ile gözleendiği tahmin edilmektedir. Günde iki kez uygulanan 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)

Çok seyrek: Bronkospazm ve anafilaktik şok, ödem ve anjiyoödem içeren anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı

Yaygın olmayan: Taşikardi

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Orofaringeal iritasyon, paradoksikal bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Mide bulantısı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları

Çok seyrek: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Spesifik olmayan göğüs ağrısı

Beta₂-agonist tedavisinin farmakolojik yan etkileri olarak titreme, kişiye özgü çarpıntılar ve baş ağrısı 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.

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. Bu, hızlı etkili inhale bronkodilatöre bir yanıttır. Böyle bir durumda RESPIVENT ile tedavi hemen sonlandırılmalı, hasta değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif bir prezentasyon veya tedavi başlatılmalıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Salmeterolün aşırı dozu ile beklenen belirtiler ve bulgular baş dönmesi, tremor, sistolik kan basıncında artışlar, baş ağrısı ve taşikardidir. Hipokalemi de meydana gelebilir. Serum potasyum seviyelerinin izlenmesi gereklidir. Potasyum replasman tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Salmeterolün aşırı dozu için tercih edilen antidot kardiyoselektif beta-bloke edici ajandır. Kardiyoselektif beta-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 (genellikle 12 saat) bir beta₂-adrenoseptör agonistidir. Salmeterolün bu farmakolojik özellikleri histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve konvansiyonel kısa etkili beta₂-agonistlerin önerilen dozlarına göre, en az 12 saat süren, daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar.

In vitro testler salmeterolün, insan akciğerlerinden histamin, lökotrienler ve prostaglandin D₂ gibi mast hücresi mediyatörlerinin salımının güçlü ve uzun süreli bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Salmeterol insanlarda, 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. RESPIVENT reçetelendiği zaman, mevcut kortikosteroid tedavisi durdurulmamalı veya azaltılmamalıdır.

Salmeterol KOAH ile ilişkili olan durumların tedavisinde kullanılmış ve semptomları, akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Salmeterol, hastalığın reversibl komponentinde beta₂ agonist olarak etki eder. *In vitro* ortamda salmeterol ayrıca insan bronşiyal

epitelyum hücrelerinde silia hareketlerini artırır ve kistik fibrozisli hastalarda bronşiyal epitelyumda psödomonas toksininin siliyotoksik etkisini azaltır.

Astımla ilgili klinik çalışmalar:

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

SMART, hastaların standart astım tedavilerine eklenen salmeterol (günde iki kez 50 mcg) veya plasebonun güvenilirliğinin karşılaştırıldığı 13,176 hastanın salmeterol ve 13,179 hastanın plasebo almak üzere 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 hayatı tehdit eden deneyimlerin 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 ile ilişkili ölüm			
İnhale steroid kullanan hastalar	10/6,127	5/6,138	2.01 (0.69, 5.86)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	14/7,049	6/7,041	2.28 (0.88, 5.94)
Kombine astım ile ilişkili ölüm veya hayatı tehdit edici deneyim			
İnhale steroid kullanan hastalar	16/6,127	13/6,138	1.24 (0.60, 2.58)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	21/7,049	9/7,041	2.39 (1.10, 5.22)
Astım ile ilişkili ölüm			
İnhale steroid kullanan hastalar	4/6,127	3/6,138	1.35 (0.30, 6.04)
İnhale steroid kullanmayan hastalar	9/7,049	0/7,041	*

(*=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 propiyonat, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat)

veya plasebo ile yapılan tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatörden önce) FEV1'i beklenen normal değer % 60'ından az olan KOAH hastaları, çift-kör tedavi almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma boyunca hastaların, diğer inhale kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler ve uzun süreli sistemik kortikosteroidler dışında, her zamanki KOAH tedavilerini almalarına izin verilmiştir. Üç yıllık sağkalım durumu, çalışmadan ayrılıp ayrılmadıklarına bakılmaksızın hastaların tümü için tespit edilmiştir. Başlıca sonlanma noktası, plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılması olmuştur.

	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 (%16.0)	193 (%12.6)
Plaseboya karşı risk oranı (GA)	Geçerli değil	0.879 (0.73, 1.06)	1.060 (0.89, 1.27)	0.825 (0.68, 1.00)
p değeri		0.180	0.525	0.052 ¹
Komponentlerine karşı salmeterol/flutikazon propiyonat 50/500'ün Risk oranı (GA)	Geçerli değil	0.932 (0.77, 1.13)	0.774 (0.64, 0.93)	Geçerli değil
p değeri		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 propiyonat ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında 3 yıl boyunca iyileşmiş sağ kalıma doğru bir eğilim olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı $p \leq 0.05$ değerine ulaşamamıştır. Üç yıl içinde KOAH'a bağlı nedenlerden dolayı ölen hastaların

yüzdesi plasebo için % 6.0, salmeterol için % 6.1, flutikazon propiyonat için % 6.9 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için % 4.7 olarak bulunmuştur.

Salmeterol, flutikazon propiyonat ve plasebo ile karşılaştırıldığında, salmeterol/flutikazon propiyonat kombinasyonu ile bir yılda gözlenen orta şiddetli ve şiddetli alevlenmelerin ortalama sayısı anlamlı ölçüde azalmıştır (plasebodaki 1.13, flutikazon propiyonat grubundaki 0.93, salmeterol grubundaki 0.97 oranı ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon propiyonat grubundaki ortalama oran 0.85 olmuştur). Plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ile % 31 arasında; $p < 0.001$) oranında azaltmıştır. Salmeterol/flutikazon propiyonat alevlenme oranını, salmeterol ile karşılaştırıldığında % 12 (% 95 GA: % 5 ile % 19 arasında; $p = 0.002$), FP ile karşılaştırıldığında da % 9 (% 95 GA: % 1 ile % 16 arasında; $p = 0.024$) oranında azaltmıştır. Salmeterol ve FP plasebo ile kıyaslandığında alevlenme oranını anlamlı derecede sırasıyla % 15 (% 95 GA: % 7 ile % 22 arasında; $p < 0.001$) ve % 18 (% 95 GA: % 11 ile % 24 arasında; $p < 0.001$) oranında azaltmıştır.

St George Solunum Anketi (SGSA) ile ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, plaseboya kıyasla tüm aktif tedavi yöntemleri ile düzelmiştir. Üç yıl boyunca salmeterol/flutikazon propiyonat ile sağlanan ortalama düzelme plaseboya kıyasla - 3.1 birim (% 95 GA: - 4.1 ile - 2.1 arasında; $p < 0.001$), salmeterole kıyasla - 2.2 birim ($p < 0.001$) ve FP'ye kıyasla - 1.2 birim ($p = 0.017$) olarak bulunmuştur. 4 birim azalmanın klinik ile 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 propiyonat için % 19.6'dır (salmeterol/flutikazon propiyonatın plaseboya karşı risk oranı: 1.64, % 95 GA: 1.33 ile 2.01 arasında, $p < 0.001$). Pnömoni ile ilişkili ölümlerde artış olmamıştır; tedavi sırasında birincil olarak pnömoniye bağlı olduğu düşünülen ölüm sayısı plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve salmeterol/flutikazon propiyonat için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (plasebo % 5.1, salmeterol % 5.1, FP % 5.4 ve salmeterol/flutikazon propiyonat %6.3; plaseboya karşı salmeterol/flutikazon propiyonat için risk oranı: 1.22, % 95 GA: 0.87 ile 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. Buna ek olarak, 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, ksinafoik 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 bu konsantrasyonlarda uzun süreli düzenli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir zararlı 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 güvenilirlik verileri

Hayvanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmaları, beta₂-agonistlerin çok yüksek dozlarda fetüs üzerinde bazı etkileri olduğunu göstermiştir.

Sıçanda, *in vitro* veya *in vivo* ortamda ya prokaryotik ya da ökaryotik hücre kullanılarak gerçekleştirilen bir dizi çalışmada salmeterol ksinafoat genetik toksisiteye neden olmamıştır.

Salmeterol ksinafoat ile gerçekleştirilen uzun süreli çalışmalarda sıçanların mezoovaryumunda ve farelerin uterusunda sınıf ilişkili iyi huylu düz kas tümörlerinin indüklendiği gözlenmiştir.

Bilimsel literatürler ve farmakolojik çalışmalar bu etkilerin türe özgü olduğuna ve klinik kullanımla ilişkili olmadığına ilişkin kanıtlar sunmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RESPIVENT 50 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, karton kutuda, kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Salutis İlaç San Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm 2/2 Zeytinburnu/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

249/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ