

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEFSAL 50 mcg / 100 mcg inhaler kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir inhalasyon kapsülü içinde:

Salmeterol ksinafoat* 72,60 mikrogram

Flutikazon propiyonat 100 mikrogram

* 50 mikrogram salmeterole eşdeğer

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 19,83 miligram

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren açık sarı-kahverengimsi opak kapak ve şeffaf gövdeli sert jelatin kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren verilir. Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PEFSAL sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

Hastalar, belirtileri olmasa dahi optimum fayda için PEFSAL'i düzenli olarak kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

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

Astım

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

Hastalara hastalıklarının şiddetine göre uygun flutikazon propiyonat dozu içeren PEFSAL verilmelidir.

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

Tavsiye Edilen Dozlar:

4 yaş ve üzeri çocuklar:

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

12 yaş ve üzeri adolesanlar:

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

veya

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

veya

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

18 yaş ve üzeri yetişkinler:

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

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

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

Uygulama şekli:

PEFSAL sadece inhalasyon yoluyla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaşından küçük çocuklarda PEFSAL kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PEFSAL, bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. 6.1 Yardımcı Maddeler Listesi).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım tedavisinde normalde kademeli bir program izlenmelidir ve hastanın yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir.

PEFSAL hafif astım tedavisi için önerilmez.

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

Belirtileri gidermek için kısa etkili bronkodilatör kullanımının artması astım kontrolünün kötüleştiğini gösterir ve bu durumda olan hastalar bir hekim tarafından tekrar muayene edilmelidir.

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.

Astım kontrolünün ani ve ilerleyen şekilde kötüleşmesi hayatı tehdit eden bir durumdur ve hastanın bir hekim tarafından tekrar muayene edilmesi gereklidir. Kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir. PEFSAL'in mevcut dozunun astımı yeterli derecede kontrol edemediği durumda hasta hekim tarafından tekrar muayene edilmelidir.

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

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

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

KOAH'da yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin klinik kanıtlar yetersizdir.

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

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlarla olduğu gibi, aktif veya sessiz akciğer tüberkülozu, fungal, viral ve diğer mikroorganizmalara bağlı havayolu enfeksiyonu olan hastalarda PEFSAL dikkatli kullanılmalıdır.

PEFSAL tirotoksikozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

PEFSAL nadiren supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller ve atriyal fibrilasyon gibi kalp aritmilerine ve yüksek terapötik dozlarda serum potasyumunda hafif geçici bir azalmaya neden olabilir. PEFSAL ağır kardiyovasküler bozukluklar veya kalp ritmi anormallikleri olan hastalarda ve şeker hastalığı, tirotoksikoz, düzelmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum düzeylerine yatkın hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm semptomimetik ilaçlarla terapötik dozdan daha yüksek dozlarda uygulandıklarında serum potasyum düzeylerinde geçici bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle, düşük serum potasyum düzeylerine eğilimi olan hastalarda PEFSAL dikkatli kullanılmalıdır.

Herhangi bir inhale kortikosteroid özellikle yüksek dozlarda, uzun süre kullanıldığında sistemik etkiler oluşabilir. Oral kortikosteroid uygulamasına göre bu etkilerin oluşma olasılığı çok daha azdır (*bkz.* 4.9 Doz Aşımı). Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokomu içerir. Bu nedenle, astımı olanlarda inhale kortikosteroid dozunun, etkili kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanması önemlidir.

İnhale kortikosteroidler ile uzun süreli yüksek dozda tedavi adrenal supresyona ve akut adrenal krize neden olabilir. Flutikazon propionatın 500 ile 1000 mikrogram arası dozlarında çok nadir olarak adrenal supresyon ve akut adrenal kriz vakaları görülmüştür. Travma, ameliyat, enfeksiyon veya dozajdaki herhangi hızlı bir azalma potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyebilir. Mevcut semptomlar tipik olarak belirsizdir ve iştahsızlık, karın ağrısı, kilo

kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, azalmış bilinç seviyesi, hipoglisemi ve kasılma nöbetlerini içerebilir.

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

Uzun süre inhale kortikosteroid tedavisi alan çocukların boyunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir.

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

Yetersiz adrenal cevap olasılığından dolayı, oral steroid tedavisinden inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçirilen hastalar yakından izleyerek tedavi edilmeli ve adrenal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipotalamik pituitar adrenal aks (HPA) fonksiyonlarının düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekmektedir. Stres ve şiddetli astım ataklarında sistemik steroid tedavisi kesilmiş olan hastalar tekrar oral kortikosteroid tedavisine başlamaları ve acil olarak hekimlerine başvurmaları hususunda bilgilendirilmelidir. İn hale flutikazon propiyonat tedavisine geçildiğinde, sistemik steroid dozu yavaş yavaş azaltılmalı ve hastalar stres zamanlarında ve şiddetli astım ataklarında ilave tedavi için gereklilik olabileceğini gösteren steroid uyarı kartları taşımaları hususunda teşvik edilmelidir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisine başlandığında, sistemik steroid dozu kademeli olarak azaltılmalı ve hastalar stres zamanlarında ek tedavinin gerekli olabileceğini gösteren steroid uyarı kartı taşımaları konusunda teşvik edilmelidir.

Nadiren kan glukoz düzeylerinde artış rapor edilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler) ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalara reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, uygulamadan sonra nefes darlığı ve hırıltılı solunumun aniden artmasıyla paradoksik bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksik bronkospazm derhal hızla etki eden bir bronkodilatörle tedavi edilmelidir. PEFSAL derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerektiğinde alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

ABD’de yapılan SMART adlı büyük çaplı bir çalışmada standart tedaviye eklenen salmeterol (salmeterol-flutikazon propiyonatın bir bileşeni) veya plasebo karşılaştırılmış ve elde edilen verilere göre salmeterol uygulanan hastalarda astıma bağlı ölümlerde anlamlı bir artış görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen veriler Afro-Amerikalı hastaların, salmeterol kullanımı sırasında plaseboya kıyasla solunum ile ilgili ciddi olay veya ölüm riskine daha fazla maruz kalabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın farmakogenetiğe veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. SMART çalışması, inhalasyon yoluyla eşzamanlı kortikosteroid kullanımının astıma bağlı ölüm riskini artırıp artırmadığının belirlenmesi amacıyla tasarlanmamıştır. (Bkz 5.1 Farmakodinamik Özellikler)

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta adrenerjik 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.

β_2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntı ve baş ağrısı gibi geçici ve düzenli tedavi ile azalan farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir.

PEFSAL’ in her bir dozu 19,83 miligrama kadar sığır kaynaklı laktoz içerir. Bu miktar, laktoz intoleransı olan kişilerde normalde bir probleme neden olmamaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Beta adrenerjik blokerler salmeterolün etkilerini zayıflatabilir veya antagonize edebilirler. Kullanımları için zorlayıcı nedenler olmadıkça seçici olmayan ve seçici β blokerlerin kullanımlarından kaçınılmalıdır. β_2 agonist tedaviden dolayı ciddi derecede hipokalemi ortaya

çıkabilir. Akut şiddetli astım tedavisinde ksantin türevleri, steroidler ve diüretiklerin eş zamanlı kullanımı etkiyi artırma potansiyeli olduğundan, özellikle dikkat edilmelidir.

B adrenerjik içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı etkiyi potansiyel olarak artırır.

Flutikazon propiyonat

Normal şartlar altında, inhalasyon yolu ile uygulanmasından sonra, belirgin ilk geçiş metabolizması ve karaciğer ve bağırsakta sitokrom P450 3A4'ün aracılık ettiği yüksek sistemik klerens sonucu, flutikazon propiyonatin plazma konsantrasyonları düşük düzeyde kalır. Bu nedenle, flutikazon propiyonatin aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olasılığı azdır.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, günde 2 kez 100 mg dozlarda uygulanan ritonavirin (oldukça güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörü), flutikazon propiyonatin plazma konsantrasyonlarını büyük oranda artırabildiğini ve serum kortizol konsantrasyonlarında anlamlı azalmaya yol açtığını göstermiştir. Pazarlama sonrası kullanım sırasında intranazal veya inhale flutikazon propiyonat ve ritonavir alan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil sistemik kortikosteroid etkiler ile sonuçlanan klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça, ritonavir ve flutikazon propiyonatin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Salmeterol

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

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

Eritromisin (günde üç defa 500 mg oral yoldan) ve salmeterolün (günde iki kez 50 mikrogram inhalasyon) 15 sağlıklı bireyde 6 gün boyunca birlikte kullanılması sonucu, salmeterol etkisinde anlamlı olmayan küçük bir artış gözlemlenmiştir(1.4 kat C_{max} ve 1.2 kat AUC). Eritromisin ile birlikte kullanımında ciddi herhangi bir yan etki beklenmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PEFSAL'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelikte kullanım ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hamile kadınlar hakkındaki veriler (300-1000 arası gebelik verileri) salmeterol ve flutikazon propiyonatın herhangi bir malformatif veya fetonatal / neonatal toksisitesinin olmadığını göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda β_2 adrenoreseptör agonistleri ve glukokortikoidlerin üreme toksisitesine neden olduğu gözlemlenmiştir. (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Tek ilaç veya kombinasyon halindeki ilaçlarla hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları, güçlü bir beta 2 adrenoreseptör agonistinin ve glukokortikosteroidin aşırı sistemik maruziyet seviyelerinde beklenen fetal etkilerini açığa çıkarmıştır.

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 ksinafoatin ne de flutikazon propiyonatın

genetik toksisite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, salmeterol, flutikazon propiyonat ve metabolitlerinin, laktasyon döneminde süte geçtiğini göstermiştir. Terapötik dozlarda inhale edilen salmeterol ve flutikazon propiyonatın plazma düzeyleri çok düşüktür ve buna bağılı olarak anne sütündeki konsantrasyonların düşük olması muhtemeldir. Emziren hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, süte ölçülen düşük ilaç konsantrasyonlarıyla bu desteklenmiştir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

İnsanlara yönelik veri yoktur. Hayvan üzerinde yapılan çalışmalar salmeterol veya flutikazon propiyonatın fertilite üzerine hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PEFSAL'in araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

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

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile ilgili advers olaylar aşağıda verilmiştir:

Sıklık sınıflandırması,
çok yaygın ($\geq 1/10$),
yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$),

yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $< 1/100$),

seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1000$) ve

izole raporlar dahil çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Çok yaygın ve yaygın olaylar genellikle klinik çalışma verilerinden belirlenmiştir. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle spontan verilere dayanmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Ağız ve boğazda kandidiyazis, pnömoni, bronşit

Seyrek: Özofageal kandidiyazis

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kütanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem (temelde yüzde ve orofarinkste ödem)

Seyrek: Solunum semptomları (dispne ve/veya bronkospazm), anafilaktik şok dahil; anafilaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Cushing sendromu, Cushingoid özellikleri, adrenal süpresyon, çocuklar ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma.

Göz hastalıkları

Seyrek: Katarakt, glokom.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozuklukları ve hiperaktivite ve iritabilite (temelde çocuklarda) dahil davranış değişiklikleri.

Bilinmiyor: Depresyon, agresyon (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi, atrial fibrilasyon, angina pectoris

Seyrek: Kardiyak aritmiler (supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Boğaz irritasyonu, ses kısıklığı/disfoni, sinüzit, pnömoni (KOAHLı hastalarda)

Seyrek: Paradoksik bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kontüzyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, travmatik kırıklar, artralji, miyalji

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve bulgular

Salmeterol

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.

Flutikazon propiyonat

Akut: Flutikazon propiyonatın tavsiye edilen dozlarının üzerindeki dozlarda akut inhalasyonu adrenal fonksiyonların geçici süpresyonuna neden olabilir. Bu durum acil önlem alınmasını gerektirmez; bu hastalarda flutikazon propiyonat tedavisi astımı kontrol edecek düzeyde sürdürülmelidir, adrenal fonksiyonların birkaç gün içinde eski haline döndüğü plazma kortizolü ölçülerek saptanabilir.

Kronik: Önerilenin üzerindeki dozların alınmasına uzun süre devam edilirse bir miktar adrenal süpresyon oluşabilir. Adrenal rezervin izlenmesi gerekebilir. Flutikazon propiyonat aşırı doz vakalarında tedaviye semptom kontrolünü sağlayan uygun dozlarda devam edilebilir.

Tedavi

Salmeterol

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.

Flutikazon propiyonat

Önerilenden fazla doz alan hastalar yakından kontrol edilmeli ve doz kademeli olarak azaltılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: R03A K06

Farmakoterapötik grubu: Kortikosteroidler ve diğer ilaçlar ile kombine adrenerjikler (antikolinergik kombinasyonları hariç)

Etki mekanizması

PEFSAL farklı etki mekanizmalarına sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içerir. Salmeterol belirtilere karşı korurken, flutikazon propiyonat akciğer fonksiyonlarını düzeltir ve alevlenmeleri önler. PEFSAL eşzamanlı olarak beta-agonist ve inhale kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalar için daha uygun bir rejim sunabilir. Her iki ilacın da etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir:

Salmeterol

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan bir uzun yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir β_2 adrenoseptör agonistidir.

Salmeterolün bu farmakolojik özellikleri histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve kısa etkili konvansiyonel β_2 -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 mediatörlerinin salıverilmesininin güçlü ve uzun süreli bir inhibitörü olduğunu göstermiştir.

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

Flutikazon propiyonat

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

İnhale flutikazon propiyonat ile kronik tedavi boyunca, günlük adrenokortikal hormon salıverilmesi, çocuklar ve yetişkinlerde tavsiye edilen en yüksek dozlarda bile genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Diğer inhale steroidlerden inhale flutikazon propiyonata geçildikten sonra, günlük adrenokortikal hormonların salıverilmesi geçmişte ve halen aralıklı oral steroid kullanımına rağmen tedricen düzelir, böylece inhale flutikazon propiyonat ile normal adrenal fonksiyon değerlerine dönüldüğü gösterilmiş olur. Adrenal rezerv de kronik tedavi sırasında, stimülasyon testinde normal bir artışla ölçüldüğü üzere normal kalır. Bununla birlikte önceki tedaviden kalan herhangi bir rezidüel adrenal bozukluğun önemli bir süre

devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.2 Farmakokinetik özellikler

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

Bu nedenle farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

15 sağlıklı denekte yapılan plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (oral yolla günde bir kez 400 mg) uygulanması plazma salmeterol maruziyetinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (C_{maks} 1.4 kat ve EAA 15 kat). Tekrarlı dozlama ile salmeterol birikiminde bir artış bulunmamaktadır. Üç denekte QTc uzaması veya sinüs taşikardisinin eşlik ettiği palpasyon nedeniyle, birlikte salmeterol ve ketokonazol uygulaması kesilmiştir. Kalan 12 denekte birlikte salmeterol ve ketokonazol uygulanması kalp hızında, kan potasyumunda veya QTc aralığında klinik açıdan anlamlı bir etki yaratmamıştır. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Emilim:

Salmeterol

Salmeterol akciğerlerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma seviyeleri terapötik etkinin belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 pikogram/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, hidroksinafoik 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.

Flutikazon propiyonat

Her bir inhaler cihazı için flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı inhalasyon veya intravenöz farmakokinetik verilerin çalışma içerisinde ve çalışmalar arasında karşılaştırılması ile hesaplanmıştır. Sağlıklı erişkin deneklerde mutlak biyoyararlanımın, kullanılan inhalasyon cihazına göre % 5 ila % 11 arasında değişkenlik gösterdiği (flutikazon propiyonat Accuhaler/Diskus (%7.8), flutikazon propiyonat Diskhaler (%9.0), flutikazon propiyonat Evohaler (%10.9), salmeterol-flutikazon propiyonat Evohaler (%5.3) ve salmeterol-flutikazon propiyonat Accuhaler/Diskus (%5.5)) belirlenmiştir. Bronşiyal astım ya da KOAH hastalarında flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha az derecede olduğu görülmüştür. Sistemik absorpsiyon başlıca akciğerlerden gerçekleşir ve başlangıçta hızlı olup daha sonra yavaşlamaktadır. Kalan inhale doz yutulabilir, fakat yutulan kısım sudaki düşük çözünürlüğü ve % 1'den daha az oral biyoyararlanımla sonuçlanan presistemik eliminasyonundan dolayı sistemik maruziyete çok az katkıda bulunmaktadır. İn hale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Dağılım:

Salmeterol

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı % 96'dır.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatın plazma proteinlerine bağlanma oranı % 91'dir.

Kararlı durumdaki dağılım hacmi geniştir (yaklaşık 300 L).

Biyotransformasyon:

Salmeterol

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

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat başlıca sitokrom P450 enzimi CYP3A4 tarafından inaktif karboksilik asite metabolize edilerek sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. CYP3A4 inhibitörleri olarak bilinen ajanlar ile birlikte kullanıldığında flutikazon propiyonata sistemik maruziyet potansiyel olarak artacağından dikkatli olunmalıdır.

Eliminasyon:

Salmeterol

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

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatın dispoziyonu, yüksek plazma klerensi (1150 L/dak) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatın renal klerensi ihmal edilebilir düzeydedir (< % 0.2) ve % 5'ten azı metabolitleri şeklindedir. Alınan dozun büyük bir kısmı, metabolitler ve değiştirilmemiş olarak dışkı ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Değişik yaş grupları:

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

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

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

- Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, hem ergenlerde ve yetişkinlerde hem de çocuklarda, Salmeterol/Flutikazon' u (50/100 mikrogram) ve FP'ı (100 mikrogram) karşılaştıran 12 hafta kadar süren klinik çalışmalarda hipotalamus- hipofizadrenal eksenini üzerindeki etkileri arasında farklılık gözlenmemiştir.

50/500 mikrogramlık daha yüksek Salmeterol/Flutikazon dozu alındığında, tek başına uygulanan eşdeğerde FP dozu karşılaştırıldığında FP maruziyeti benzer bulunmuştur.

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

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

Klinik Çalışmalar:

Salmeterol ile yapılan klinik çalışmalar:

Astım:

Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) (SMART), standart tedaviye eklenen salmeterol veya plasebonun güvenliliğinin karşılaştırıldığı, ABD’de yapılan büyük çaplı bir çalışmadır. Primer sonlanma noktasında (solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısı) Afro-Amerikalı hastalar dışında anlamlı farklar mevcut değildir. Bu çalışma salmeterol uygulanan hastalarda astıma bağlı ölüm vakalarında anlamlı bir artış göstermiştir (28 haftalık sürede plasebo grubundaki 13,179 hastada 3 ölüm vakasına karşı salmeterol grubundaki 13,176 hastada 13 ölüm vakası). Bu çalışma inhalasyon yoluyla eşzamanlı kortikosteroid kullanımının etkisinin değerlendirilmesi için tasarlanmamıştır. Bununla birlikte *post-hoc* analizler başlangıçta inhalasyon yoluyla alınan steroidleri kullanan hastalar için astıma bağlı ölüm açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (plasebo grubunda 3/6138’e karşı salmeterol grubunda 4/6127). İnhalasyon yoluyla steroid kullanılmayan gruplardaki astıma bağlı ölüm vakalarının sayısı salmeterol grubunda 9/7049 olurken plasebo grubunda 0/7041 idi. Ayrıca, Salmeterol-FP kolunda 8,030 ve flutikazon propiyonat kolunda 7,925 hastayı içeren 42 klinik çalışmanın bir meta analizi, ciddi solunum ile ilişkili olaylar veya astıma bağlı olarak hastaneye yatma açısından salmeterol-FP ile flutikazon propiyonat arasında istatistiksel bir fark göstermemiştir.

Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile yapılan klinik çalışmalar:

Astım:

3416 astım hastasının katıldığı 12 aylık geniş bir çalışmada (Optimal Astım Kontrolünün Sağlanması - Gaining Optimal Asthma control, GOAL), önceden belirlenmiş astım kontrol düzeylerine ulaşmada Salmeterol/Flutikazon 100 mikrogram İnhalasyon İçin Toz’ un etkililik ve güvenliliği tek başına verilen inhale kortikosteroid ile karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu ##

‘Tam kontrol’ sağlanıncaya veya çalışma ilacının en yüksek dozuna ulaşıncaya kadar her 12 haftada bir artırılmıştır. Kontrolün, tedavinin son 8 haftasının en az 7’sinde devam etmesi gerekli tutulmuştur.

Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Sadece inhale kortikosteroid ile tedavi edilen hastaların % 59’u #‘iyi kontrol’ düzeyine ulaşırken Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz kullanan hastalarda bu oran % 71 olmuştur.
- Sadece inhale kortikosteroid ile tedavi edilen hastaların % 28’i ##‘tam kontrol’ düzeyine ulaşırken Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz kullanan hastalarda bu oran % 41 olmuştur.

Bu etkiler tek başına inhale kortikosteroide kıyasla, Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile daha erken ve daha düşük inhale kortikosteroid dozunda görülmüştür.

GOAL çalışmasında aynı zamanda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Sadece inhale kortikosteroid tedavisi ile karşılaştırıldığında Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile alevlenme oranı % 29 daha düşüktür.
- Astım kontrolünde ‘İyi kontrol’ ve ‘Tam kontrol’ durumuna ulaşma Yaşam Kalitesi’ni artırmıştır. Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile tedaviden sonra hastaların % 61’i yaşam kalitelerinin ‘minimal düzeyde bozulduğunu’ veya ‘hiç bozulmadığını’ bildirmişlerdir. Başlangıçta % 8 olan bu etki astıma özgü yaşam kalitesi anketi ile ölçülmüştür.

#İyi kontrol edilen astım: seyrek belirtiler veya seyrek olarak kısa etkili beta agonist kullanımı veya akciğer fonksiyonu beklenenin % 80’inden az olması artı gece uyanma yok, alevlenme yok ve tedavide değişiklik gerektiren bir yan etki yok.

##Tam kontrol edilen astım: belirti yok, kısa etkili beta-agonist kullanımı yok, akciğer fonksiyonu beklenenin %80’ine eşit veya büyük, gece uyanma yok, alevlenme yok, tedavide değişiklik gerektiren bir yan etki yok.

Başka iki çalışmada tek başına inhale kortikosteroid kullanımıyla karşılaştırıldığında Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile akciğer fonksiyonunda düzelme ve belirtilerin görülmediği günlerin yüzdesinde artma, kurtarıcı ilaç kullanımında azalma ve % 60 daha düşük inhale kortikosteroid dozu kullanma şeklinde iyileşme görülürken bronşiyal biyopsi ve bronkoalveolar lavaj ile ölçülen altta yatan havayolu enflamasyonunun kontrolü de devamlılık göstermiştir.

İlave çalışmalar, Salmeterol/Flutikazon İnhalyasyon İçin Toz' un tek tek bileşenleri ve plasebo ile karşılaştırıldığında Salmeterol/Flutikazon İnhalyasyon İçin Toz' un anlamlı derecede astım belirtilerini ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığını göstermiştir. GOAL çalışmasının sonuçları bu sonlanma noktalarında Salmeterol/Flutikazon İnhalyasyon İçin Toz ile görülen iyileşmenin en az 12 ay devam ettiğini göstermiştir.

KOAH:

Kısa etkili β_2 -agonistlerine %10 reversibilite kısıtlaması olmayan semptomatik KOAH hastaları:

Altı ay boyunca yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/250 mikrogram ve 50/500 mikrogram'lık Salmeterol/Flutikazon İnhalyasyon İçin Toz' un düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu hızlı ve anlamlı derecede düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda hastaların sağlık durumunda da anlamlı derecede düzelme olmuştur.

Kısa etkili β_2 -agonistlerine %10' dan daha az reversibilite gösteren semptomatik KOAH hastaları:

6 ve 12 ay boyunca yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/500 mikrogram Salmeterol/Flutikazon İnhalyasyon İçin Toz' un düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu hızlı ve anlamlı derecede düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. 12 aylık periyod boyunca KOAH alevlenme riski ve ilave oral kortikosteroid ihtiyacı anlamlı derecede azalmıştır. Aynı zamanda hastaların sağlık durumunda da anlamlı derecede düzelme olmuştur.

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

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

TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram Salmeterol/Flutikazon İnhalyasyon İçin Toz, 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 değerinin % 60'ından az olan orta şiddetli ve şiddetli KOAH hastaları çift-kör tedavi almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma boyunca,

diğer inhale kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler ve uzun süre sistemik kortikosteroidler dışında, her zamanki KOAH tedavilerini almalarına izin verilmiştir. Üç yıllık hayatta kalma durumu, çalışmadan çıkıp çıkmadıklarına bakılmaksızın hastaların tümü için tespit edilmiştir. Başlıca sonlanma noktası, plaseboya kıyasla Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır (Tablo 1).

Tablo 1

	Plasebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/ Flutikazon İnhalasyon İçin Toz 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)	Geçerli değil	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
p değeri		<u>0,180</u>	<u>0,525</u>	<u>0,052¹</u>
Risk oranı, komponentlerine karşı Salmeterol/ Flutikazon İnhalasyon İçin Toz 50/500 (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 karşılaştırılması üzerinde yapılmış 2 ara analizde sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış anlamlı-olmayan P değeri,

Salmeterol/Flutikazon, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskini % 17,5 oranında azaltmıştır. Plaseboya kıyasla, üç yıllık süre içinde herhangi bir zamanda herhangi bir nedenden dolayı şekillenen ölümlerde, salmeterol ile % 12 azalma ve FP ile % 6 artış olmuştur. (Tablo 1)

Cox'un Orantısal Risk modelinin kullanıldığı destekleyici bir analiz, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskinde % 19 azalma gösteren Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz için 0,811'lik bir risk oranı olduğunu göstermiştir. Model önemli faktörler (sigara içme durumu, yaş, cinsiyet, bölge, başlangıç FEV1 ve Vücut Kitle İndeksi) için ayarlanmıştır. Tedavi etkilerinin bu faktörlere göre değiştiğine dair kanıt yoktur. (Tablo 1)

Üç yıl içinde KOAH'a bağlı nedenlerden dolayı ölen hastaların yüzdesi plasebo için % 6,0, salmeterol için % 6,1, FP için % 6,9 ve Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz için % 4,7'dir. (Tablo 1)

Plaseboya kıyasla Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 oranında azaltmıştır. Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz alevlenme oranını, salmeterol ile karşılaştırıldığında % 12, FP ile karşılaştırıldığında da % 9 oranında azaltmıştır. Plaseboya kıyasla salmeterol ve FP alevlenme oranını anlamlı derecede sırasıyla % 15 ve % 18 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 İnhalasyon İçin Toz ile sağlanan ortalama düzelme plaseboya kıyasla - 3,1 birim, salmeterole kıyasla - 2,2 birim ve FP'ye kıyasla - 1,2 birimdir

Üç yıllık tedavi süresi boyunca, FEV1 değerleri Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir. FEV1'i düzeltmede Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz salmeterolden veya FP'den daha etkilidir.

Advers olay olarak bildirilen pnömoninin 3 yıllık tahmini olasılığı plasebo için % 12,3, salmeterol için % 13,3, FP için % 18,3 ve Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz için % 19,6'dır Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz'un plaseboya karşı risk oranı: 1,64'tür. 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 İnhalasyon İçin Toz için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur. Göz bozuklukları, kemik bozuklukları ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen bozuklukları ile ilgili advers olayların insidansı düşüktür ve tedaviler

arasında farklılık gözlenmemiştir. Salmeterol alan tedavi gruplarında kardiyak advers olaylarında artış olduğuna dair kanıt yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonat hayvanlar üzerinde yapılan toksisite testlerinde oldukça kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Belirgin toksisite sadece insan kullanımı için tavsiye edilen dozlar aşıldığında oluşmuştur ve bunlar güçlü β_2 -adrenoreseptör agonistlerin ve glukokortikosteroidlerin kullanılmasıyla beklenen etkilerle uyumludur.

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

Kemirgenler farmakolojik olarak indüklenen bu tümörlerin oluşumuna duyarlıdır.

Salmeterolün insanlarda onkojenik yönden anlamlı bir risk oluşturduğu düşünülmektedir.

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

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

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında, glukokortikosteroidlerin malformasyonlara (yarık damak, iskelet malformasyonları) neden olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar insanlara önerilen dozlar için uygulanabilir değildir. Salmeterol ile yapılan hayvan çalışmalarında, sadece yüksek doz uygulandığında embriyofetal toksisite görülmüştür. Birlikte uygulamanın devamında, sıçanlarda bilinen glukokortikoid kaynaklı anormalliklerle ilişkili dozlarda, umbilikal arter geçişinin artan insidansı ve oksipital kemiğin tamamlanmamış ossifikasyonu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Kuru bir yerde saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Pefsal 50 mcg/ 100 mcg İnhaler Kapsül, 60 kapsül Alu/Alu-Alu (OPA/ALU/PVC) blister içinde ve inhalasyon cihazı içeren karton kutularda satılmaktadır.

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

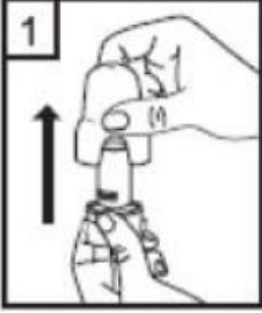
Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir. PEFSAL akciğerlere inhale edilen bir toz salıvermektedir.

İnhalasyon cihazının kullanımı doktor ve eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir. Kapsüllerin kesinlikle ağız içine alınarak yutulmaması ve kesinlikle inhaler içine yerleştirildikten sonra soluk alma yolu ile kullanılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Jelatin kapsülün parçalanabileceği ve inhalasyondan sonra ağız ve boğaza küçük jelatin parçacıklarının ulaşabileceği hastaya anlatılmalıdır. Bu olasılık kapsülün birden fazla delinmemesi ile en aza indirilir.

İnhaler cihazı, koruma kapağı çıkarılarak açılır ve kullanıma hazırlanır. Ağzılık ağıza yerleştirilir ve dudaklar etrafını saracak şekilde kapatılır. Bundan sonra doz inhale edilebilir ve koruma kapağı tekrar kapatılabilir.

İnhaler cihazının kullanım talimatları

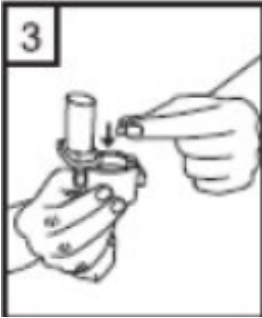
1- İnhaler cihazının kapağını çekerek çıkarın.



2- Bir elinizle İnhaler cihazının alt kısmını tutarak diğer elinizle ağızlık kısmını ok yönünde çevirerek açın.



3- Bir kapsülü İnhaler cihazının içindeki boşluğa yerleştirin. Kapsülü ambalajından kullanmadan hemen önce çıkartın.

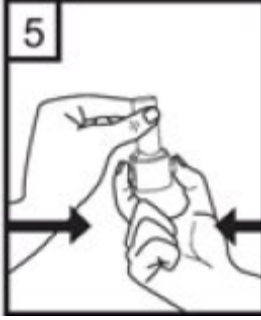


4- Ağızlık kısmını çevirerek kapatın.

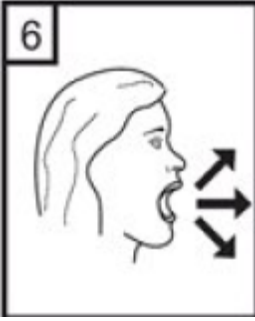


5- İnhaler cihazını dik tutun, kenardaki düğmelere sadece bir kez tam olarak basın ve bırakın. Kapsül her iki ucundan delinecektir.

Nefes almanız sırasında küçük jelatin kapsül parçaları ağızınıza gelebilir. Jelatin parçaları zararsızdır ve yutulduktan sonra sindirileceklerdir. Küçük jelatin parçalarının oluşma riski kapsülün blister ambalajından çıkarılır çıkarılmaz hemen kullanılması ve düğmelere sadece bir kez basılması ile azalır.



6- Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.



7- Ağız parçasını ağızınıza yerleştirin ve başınızı hafifçe arkaya doğru eğin. Ağızlık etrafında dudaklarınızı sıkıca kapatın ve olabildiğince hızlı ve derin bir nefes alın.



8- İnhaler cihazını ağızınızdan çıkarın ve rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre nefesinizi tutun. Sonra normal şekilde soluk alıp verin. İnhaler cihazını tekrar açın ve kapsül içerisinde

toz kalıp kalmadığına bakın. Kapsül içerisinde toz kalmış ise 6,7 ve 8 numaralı basamakları tekrar edin.

9- Sonrasında, ağzınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz.

10- Kullanımdan sonra, boş kapsülü atın ve ağızlık kısmını kapatın.

UNUTMAYINIZ!

İnhaler cihazınızı kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhaler cihazın içine asla nefes vermeyiniz.

Hareket kolunu sadece ilacı almaya hazır olduğunuzda itiniz.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017 / 739

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ