

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TROFAS 9/50/500 mcg inhalasyon için toz içeren kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Tiotropium bromür anhidrus*	10,9 mcg
Salmeterol ksinafoat*	72,7 mcg
Flutikazon propiyonat	500 mcg

\*9 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

\*50 mcg Salmeterol'e eşdeğer.

#### Yardımcı madde:

Laktoz	12,4164 mg
--------	------------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz içeren kapsül.

Kapak; şeffaf, gövde; natural transparan renk kapsül içerisinde, beyaz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Amfizem ve kronik bronşit de dahil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

Erişkinler için önerilen dozu, günde iki kez bir kapsül içeriğinin inhale edilmesidir.

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, inhalasyon cihazı kullanılarak yapılmalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

## Uygulama şekli:

TROFAS sadece oral inhalasyon içindir.

TROFAS inhalasyon tozu kapsülleri yalnızca kutudan çıkan cihaz ile tatbik edilmelidir.

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

Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her doz uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

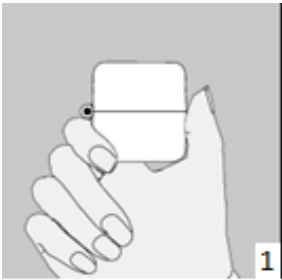
İlacın akciğerlerdeki hedef bölgelere ulaşabilmesi ve uygun şekilde kullanıldığından emin olunması için doktor veya bir başka sağlık personeli kullanım talimatına uygun olarak cihazın nasıl kullanılacağını hastalara öğretmeli ve göstermeli, kapsüllerin sadece cihaz aracılığıyla inhalasyon yolu ile uygulanması gerektiği ve yutulmaması konusunda hastayı uyarmalıdır.

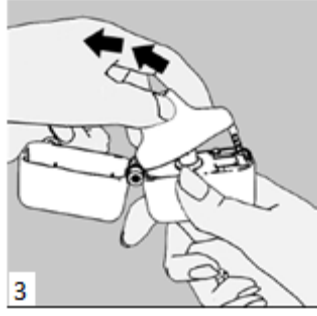
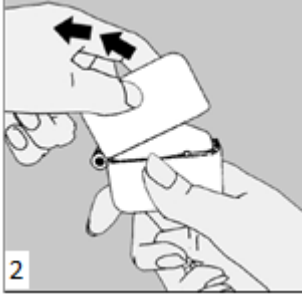
**Hastaların jelatin kapsülün parçalanabileceğini ve küçük jelatin parçalarının inhalasyondan sonra ağız veya boğaz bölgesine ulaşabileceğini bilmesi önemlidir. Hastaya jelatinin zararsız olduğu, ağızda yumuşayacağı ve yutulabildiği söylenmelidir. Kapsülü bir defadan fazla delmemek suretiyle parçalanma olasılığı asgari düzeye indirilebilir.**

Kapsüller blister ambalajından **kullanımdan hemen önce** çıkarılmalıdır.

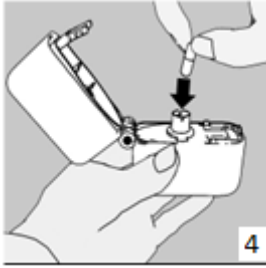
Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

## İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

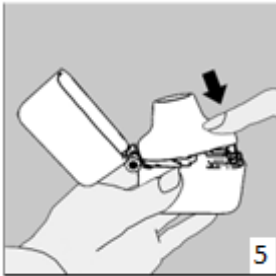




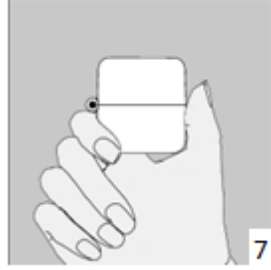
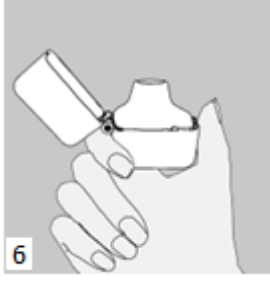
1., 2. ve 3. Toz başlığını yukarı doğru çekerek açınız. Daha sonra ağızlık parçasını açınız.



4. Blister ambalajından bir TROFAS inhalasyon için toz içeren kapsülü çıkarınız (kullanımdan hemen önce çıkarınız) ve şekilde gösterildiği gibi merkezi hazneye yerleştiriniz. Kapsülün hazneye hangi yönde yerleştirildiği önemli değildir.

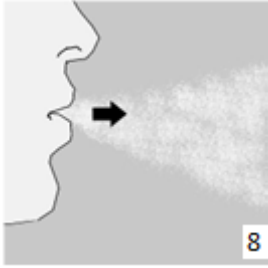


5. Ağızlık parçasını bir “klinik” sesi duyuncaya değin **sıkıca** kapatınız. Toz başlığını açık bırakınız.



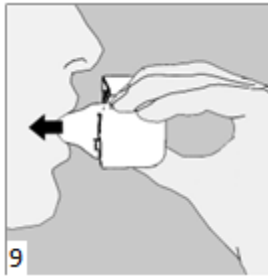
6. ve 7. İnhalasyon cihazını ağızlık parçası yukarıda olacak şekilde tutunuz ve kapağı bastırarak kapatınız.

Böylece kapsülde delikler açılacak ve nefes aldığınızda ilacın salıverilmesini sağlayacaktır.



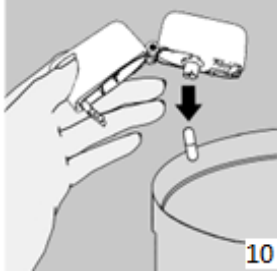
8. Nefesinizi tam olarak veriniz.

Önemli: Hiçbir zaman ağızlık parçasına doğru nefes vermeyiniz.



9. İnhalasyon cihazının ağzını açıp, cihazı ağzınıza kadar kaldırınız ve dudaklarınızı ağızlık parçasının çevresinde sıkıca kapayınız. Başınızı dik bir şekilde tutarak, yavaş ve derin bir nefes alınız; nefes alma hızınızı, kapsülün titreştiğini algılayacak şekilde ayarlayınız. Akciğerlerinize doluncaya kadar nefes alınız; nefesinizi sizi zorlamayacak bir süreyle tutunuz ve bu esnada inhalasyon cihazını ağzınızdan çıkarınız. Şimdi normal nefes alıp vermeye başlayabilirsiniz.

**Basamak 8 ve 9'u bir kez daha tekrarlayınız**, bu kapsülün tamamen boşalmasını sağlayacaktır.



10. Ağızlık parçasını yeniden açınız. Cihazı çevirerek kullanılmış kapsülü çıkarınız ve atınız. Sonrasında ağızınızı su ile çalkalayınız. Ağızlık parçasını ve toz başlığını kapatınız ve inhalasyon cihazınızı yerine kaldırınız.

### **İnhalasyon cihazını temizleme işlemi**

İnhalasyon cihazını ayda bir kez yıkayınız. Kapağı ve ağızlığı açınız. Cihazı sıcak su ile yıkayarak içerisindeki tozlardan arındırınız. Cihaz içerisindeki suyu boşaltarak kağıt bez üzerinde kapak, ağızlık ve gövde kısımları açık kalacak şekilde kurumaya bırakınız. Kurumaya bırakılan cihaz kullanılmaya hazırdır. Eğer ihtiyaç varsa ağızlık kısmının dış yüzeyi ıslak olmayan nemli bir bezle silinebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalar TROFAS'ı önerilen dozlarda kullanabilir. Bununla birlikte, esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 50$  ml/dak) TROFAS kullanımını yakından izlenmelidir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda tiotropiumun etkinliğine ve güvenilirliğine ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda TROFAS kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropiuma ya da oksitropiuma, salmeterole, flutikazon propiyonata ve/veya ürünün içindeki yardımcı madde laktoza karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tiotropium

TROFAS günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

TROFAS uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinergik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceği, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, azalmış böbrek fonksiyonu plazma konsantrasyonlarını artırır, bu sebeple orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 50$  ml/dak) TROFAS sadece beklenen yarar potansiyel riskten büyük olduğunda kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmamaktadır.

TROFAS inhalasyon için toz içeren kapsülün hatasız bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjunktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtilerine ya da kötüleşmesine neden olabilir. Bu semptomların herhangi bir kombinasyonu görülürse, ilaç kesilmeli ve hemen bir uzman hekimin görüşleri alınmalıdır.

Antikolinergik tedavi ile gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine sebep olabilir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

TROFAS 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.

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

TROFAS ile tedavi ani olarak kesilmemelidir, KOAH'lı hastalarda tedavinin kesilmesine semptomatik dekompanzasyon eşlik edebilir ve tedavinin kesilmesi bir hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Salmeterol/flutikazon propiyonatın KOAH'da yüksek doz kullanımının avantaj sağladığına ilişkin klinik kanıtlar yetersizdir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat alan KOAH'lı hastalarla yapılan çalışmalarda 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 olan hastalarda TROFAS dikkatli kullanılmalıdır.

TROFAS 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. Ayrıca, nadiren supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler görülebilir. Bu nedenle TROFAS semptomimetik içermesi nedeni ile önceden ciddi kardiyovasküler hastalığı ve kalp ritim bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm semptomimetik ilaçlarla terapötik dozdan daha yüksek dozlarda uygulandıklarında serum potasyum düzeylerinde geçici bir azalma (hipokalemi) meydana gelebilir. Bu nedenle, düşük serum potasyum düzeylerine eğilimi olan hastalarda TROFAS semptomimetik içermesi nedeni ile 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, Cushingoid özellikler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokomu içerir. Daha seyrek olarak, psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ya da agresyon (özellikle çocuklarda) gibi psikolojik ya da davranışla ilgili etkilere neden olabilir.

İnhale kortikosteroidlerin uzun süre yüksek dozlarda kullanılması adrenal supresyon ve adrenal krize neden olabilir. Bu durum çok nadir olarak flutikazon propiyonatın 500-1000 mg dozlarında da gözlenmiştir.

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 pituiter 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.

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.

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

Salmeterol/flutikazon propiyonat ile nadiren kan glukoz düzeylerinde artış rapor edilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler) ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalara TROFAS reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

Laktoz uyarısı;

TROFAS yardımcı madde olarak 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

##### Tiotropium

Tiotropiumun antikolinergik maddeler içeren diğer ilaçlar ile birlikte uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium diğer ilaçlar ile birlikte, istenmeyen ilaç reaksiyonları görülmeksizin kullanılmıştır. KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan semptomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler bu ilaçlar arasındadır.

##### Salmeterol/flutikazon propiyonat

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

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

Normal şartlar altında, inhalasyon yolu ile uygulanmasından sonra, geniş ilk geçiş metabolizması ve karaciğer ve bağırsakta sitokrom P450 3A4'ün aracılık ettiği yüksek sistemik klerens sonucu, flutikazon propiyonatın düşük plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Bu nedenle, flutikazon propiyonatın aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olası değildir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, ritonavirin (oldukça güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörü), flutikazon propiyonatın plazma konsantrasyonlarını büyük oranda artırdığını 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 propiyonatın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Çalışmalar, diğer sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin, serum kortizol konsantrasyonlarında önemli bir düşüş olmadan flutikazon propiyonata sistemik maruziyette ihmal edilebilir (örneğin eritromisin ile) ve küçük (örneğin ketokonazol ile) artışlara neden olduklarını göstermiştir. Bu durum sistemik etki insidansını artırabilir. Bununla birlikte, flutikazon propiyonata sistemik

olarak maruz kalma potansiyeli artacağından, güçlü P450 3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

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 QTc aralığında uzamaya neden olabilir (Bkz. 5.2 Farmakokinetik Özellikler). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn, ketokonazol) ile salmeterol birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **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.

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tiotropiumun üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Ne salmeterol ksinafoatın ne de flutikazon propiyonatın genetik toksisite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.

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

TROFAS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

TROFAS'ın insan sütüyle atılımı bilinmemekte olup, emziren kadınlarda bir çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar TROFAS'ın içeriğindeki tiotropiumun düşük miktarlarda sütle atıldığını göstermektedir. Salmeterol süte geçer. Terapötik dozlarda inhale edilen salmeterol ve flutikazon propiyonatın plazma düzeyleri çok düşüktür ve buna bağlı olarak anne sütündeki konsantrasyonların düşük olması muhtemeldir. Bu, sütünde düşük ilaç konsantrasyonları ölçülen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TROFAS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TROFAS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

Tiotropium ile ilişkili üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir.

Salmeterol ve flutikazon propiyonatın üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkisine yönelik veri bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TROFAS'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Meydana gelebilecek baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Baş dönmesi veya benzer istenmeyen etkiler görüldüğünde araç ve makine kullanılmamalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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. TROFAS kullanımı hemen kesilmeli, hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

#### **Tiotropium**

Belirtilen sıklık düzeyleri, advers ilaç reaksiyonlarının ham insidans oranlarıdır. Bu bilgiler, 26 plasebo kontrollü klinik araştırmalardan dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerinde tiotropium grubundan (9,149 hasta) toplanmış verilere dayanmaktadır.

Yan etkilerin görülme sıklığı 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).

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Dehidratasyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, intraoküler basınç artışı

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpasyonlar

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Faranjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, epistaksis, larenjit, sinüzit

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Konstipasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, orofaringeal kandidiyazis

Seyrek: Paralitik ileusun da dahil olduğu intestinal tıkanıklık, jinjivit, dil iltihabı, disfaji, stomatit, bulantı

Bilinmiyor\*: Diş çürükleri

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, hipersensitivite (ani aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil), anjiyoödem

Bilinmiyor\*: Deri enfeksiyonları, deri ülseri, derinin kuruması

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Eklem şişliği

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonu

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

\*Tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastada tiotropium ile ilişkilendirilen olay yoktur ancak olaylar tiotropiuma bağlı advers ilaç reaksiyonları olarak düşünülmektedir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %4'ünde gözlenen yaygın istenmeyen etkiler ağız kuruluğu gibi antikolinerjik istenmeyen etkilerdir. 26 klinik çalışmada gözlenen ağız kuruluğu tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastanın 18'inde (%0,2) tedaviye son vermeye yol açmıştır.

Antikolinerjik etki ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler arasında glokom, konstipasyon, paralitik ileus dahil intestinal tıkanıklık ve de idrar retansiyonu yer alır.

Yaş artışı ile birlikte antikolinerjik etkilerde de artış gözlenebilir.

Salmeterol ve flutikazon propiyonat ile ilgili istenmeyen etkiler;

Salmeterol ve flutikazon propiyonatın birlikte verilmesi ile ilave advers etki bildirilmemiştir.

Yan etkilerin görülme sıklığı 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).

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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik hali, tremor, migren, uyku bozuklukları, anksiyete, ağrı, sıkıştırılmış sinir sendromu, hipnapagojik etkiler

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, farenjit

Yaygın: Bronşit, öksürük, sinüzit, disfoni, viral solunum yolu enfeksiyonu, epistaksis, pnömoni, nazal mukozada kan, konjestiyon, kulak burun boğaz enfeksiyonu, larenjit, alt solunum yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu belirti ve semptomlar (spesifik olmayan), nazal iritasyon, nazal belirti ve semptomlar (spesifik olmayan), nazal sinüs bozuklukları, rinit, hapşırma, hırıltı, rinore, ses kısıklığı

Yaygın olmayan: Paradoksal bronkospazm

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, ağrı, oral kandidiyazis, apandisit, konstipasyon, ağız içi ağrı, gastrointestinal enfeksiyon, gastrointestinal belirti ve semptomlar (spesifik olmayan), hemoroid, oral eritema, oral ülser, tat duygusunda farklılık, viral gastrointestinal enfeksiyon, kilo alımı

TROFAS kullanımını takiben, ağzın su ile gargara yapılarak çalkalanması ses kısıklığı ve kandidiyazis oluşumunu gidermek için yararlı olabilir. Semptomatik kandidiyazis, TROFAS tedavisine devam edilirken topikal antifungaller ile tedavi edilebilir.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: İskelet-kas ağrısı (miyalji), kas krampları, artralji, artiküler romatizma, kemik/kıkırdak bozuklukları, kemik ağrısı, kırık, kas yaralanmaları, kas spazmı, kas kasılması

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Göğüs semptomları, sıvı birikmesi, palpasyon, taşikardi, senkop, duyarlı hastalarda kardiyak aritmiler (atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistoller dahil)

Yaygın olmayan: Angina pectoris

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Dermatit, dermatoz, egzema, ürtiker, deri döküntüsü, viral cilt enfeksiyonu, kontüzyon

### **Endokrin hastalıkları (Metabolizma ve beslenme hastalıkları)**

Yaygın: Hipotiroidizm

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Üriner sistem enfeksiyonu

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Lenfatik belirti ve semptomlar (spesifik olmayan), kontüzyon

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testinde anormallikler

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Keratit, konjunktivit, ödem, göz kızarıklığı,

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Kulak belirti ve semptomlar (spesifik olmayan), kseroftalmi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar, bakteriyel enfeksiyon, yanma, disfoni, kandidiyazis, viral enfeksiyon, yaralar ve yırtılmalar, terleme-cilt bozuklukları

## **Pazarlama sonrası salmeterol/flutikazon propiyonat:**

### **Endokrin hastalıkları**

Çok seyrek: Hiperglisemi

### **Psikiyatrik hastalıkları**

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

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Solunum belirtileri (dispne ve/veya bronkospazm)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### **Tiotropium**

Yüksek dozlarda tiotropium bromür, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mcg tiotropium bromür dozuna kadar inhale tek doz sonrasında sistemik antikolinergik advers etkiler görülmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde 170 mcg'a kadar tiotropium bromür ile yedi günlük doz uygulaması sonrasında ağız kuruluğu dışında advers etki görülmemiştir. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür dozları ile uygulanan bir çoklu doz çalışmasında anlamlı istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

Tiotropium bromürün oral yoldan alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

### **Salmeterol/flutikazon propiyonat**

#### **Semptomlar ve bulgular**

Salmeterolün aşırı dozu ile beklenen belirtiler ve bulgular tremor, baş ağrısı, taşikardi, sistolik kan basıncında artış ve hipokalemi gibi tipik aşırı beta<sub>2</sub>-adrenerjik stimülasyonuna bağlıdır. Flutikazon propiyonatın onaylanan dozlarını aşan dozlarda akut inhalasyonu geçici olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin baskılanmasına yol açabilir. Bu durum acil önlem alınmasını gerektirmez; adrenal fonksiyonlar birkaç gün içinde eski haline döner.

Eğer onaylanan salmeterol/flutikazon propiyonat dozunun üzerindeki dozlar uzun süre alınmaya devam edilirse anlamlı derecede adrenokortikal supresyon oluşabilir. Özellikle onaylanan dozun üzerinde uzun süre (birkaç ay ya da yıl) ilaca maruz kalan çocuklarda çok seyrek olarak akut adrenal krizler ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Gözlenen özelliklere bilinç kaybı ve/veya konvülsiyonlarla ilişkili hipoglisemi dahildir. Travmaya maruz kalma, cerrahi girişim, enfeksiyon veya inhale flutikazon propiyonat dozunda hızlı azalma gibi durumlar akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlardır.

Hastaların, salmeterol/flutikazon propiyonatu onaylanan dozların üzerindeki dozlarda kullanmaları tavsiye edilmemektedir. Tedavinin düzenli olarak gözden geçirilmesi ve dozun hastalığın etkili kontrolünü sağlayan en düşük onaylı doza azaltılması önemlidir.

#### Tedavi

Salmeterol/flutikazon propiyonatin doz aşımı için tercih edilen antidotlar, bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılması gereken kardiyoselektif beta-blokör ajanlardır. Eğer salmeterol/flutikazon propiyonat tedavisinin, ilacın beta-agonist bileşeninin aşırı dozundan dolayı kesilmesi gerekiyorsa, uygun kortikosteroid replasman tedavisine başlanması düşünülmelidir. Ayrıca hipokalemi var ise potasyum takviyesi düşünülmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (antikolinergikler [tiotropium], selektif beta<sub>2</sub>-adrenoseptor agonistleri [salmeterol] ve glukokortikoidler [flutikazon propiyonat])

ATC kodu:

Tiotropium için; ATC Kodu: R03BB04

Salmeterol için; ATC Kodu: R03AC12

Flutikazon propiyonat için; ATC Kodu: R03BA05

#### Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M<sub>1</sub>'den M<sub>5</sub>'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M<sub>3</sub> reseptörlerinin inhibisyonu, gevşeme ile

sonuçlanmaktadır. Bu antagonizma yarışmacı ve geri-dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, bronkoprotektif etkilerin doza bağımlı olduğu ve 24 saatten daha uzun sürdüğü görülmüştür. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemel M<sub>3</sub> reseptörlerinden son derece yavaş dissosiyasyon olmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir dissosiyasyon yarı-ömrüne sahiptir. N-kuvaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, bronko-selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce, kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M<sub>2</sub> reseptörlerinden dissosiyasyonu, M<sub>3</sub> reseptörleriyle olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, M<sub>2</sub>'ye karşı M<sub>3</sub> için bir alt-tip reseptör selektivitesine yol açar. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş dissosiyasyonun klinikteki karşılığı, KOAH'ı olan kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, primer olarak bölgeye özgü (havayolları üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir.

Elektrofizyoloji: 53 sağlıklı gönüllünün katıldığı QT çalışmasında, 12 gün boyunca uygulanan 18 ve 54 mcg tiotropium (terapötik olarak önerilen dozun 3 katı) EKG'de QT aralığında anlamlı oranda uzamaya neden olmamıştır.

Klinik geliştirme programında yürütülen uzun süreli, randomize, çift-kör çalışmalarda günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV<sub>1</sub> ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açmış ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı olmuştur. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün görülmeye başlar ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılır. Tiotropium sabah ve akşam pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR) düzeylerinde anlamlı bir iyileşme sağlar.

Uzun dönemli çalışmalarda, tiotropium ile akciğer fonksiyonlarında görülen iyileşmeler, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı olmuştur.

Tiotropiumun oluşturduğu bronkodilatasyon, 24 saatlik doz aralığı boyunca kalıcıdır ve sabah ya da akşamları uygulamasından bağımsızdır.

Uzun dönemli (6 ay ve 1 yıl) araştırmalarda, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:

Tiotropium, dispneyi anlamlı derece iyileştirir (Transizyon Dispne İndeksi kullanılarak değerlendirildiği şekliyle). Bu şekilde iyileşme tedavi dönemi süresince kalıcılık gösterir.

Tiotropium plaseboya kıyasla, KOAH alevlenmeleri sayısını anlamlı derecede azaltır ve ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirir.

Tiotropium, sağlığa bağlı yaşam kalitesini, hastalığa özgü St.George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirir. Bu iyileşme, bütün tedavi dönemi süresince kalıcıdır.

Tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azaltır ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirir.

#### Salmeterol

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan bir uzun yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir beta<sub>2</sub>-adrenoseptör agonistidir. Salmeterolün bu farmakolojik özellikleri histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve kısa etkili konvansiyonel beta<sub>2</sub>-agonistlerin önerilen dozlarına göre en az 12 saat süren, daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar.

*İn vitro* testler salmeterolün, insan akciğerlerinde histamin, lökotrienler ve prostaglandin D<sub>2</sub> gibi mast hcreti mediatörlerinin salıverilmesinin 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, bronkodilator etki sona erdiğinde bile devam eder. Tek bir salmeterol dozu bronşiyal aşırı cevaplılığı azaltır. Bu zellikler salmeterolün ilave olarak non-bronkodilator 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 antienflamatuvar etki gösteren ve sistemik olarak verilen kortikosteroidlerle gözlenen yan etkiler 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 düzeler, 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).

## KOAH hastalarında klinik çalışmalar

Kısa etkili beta<sub>2</sub>-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 propiyonatın 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 beta<sub>2</sub>-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 propiyonatın 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 propiyonat 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 DEVRİME 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 (bronkodilatatörden önce) FEV1’i beklenen normal değer % 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 propiyonat için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır.

	Plasebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/flutikazon propiyonat 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

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

Salmeterol/flutikazon propiyonat, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskini % 17.5 oranında azaltmıştır (Risk Oranı 0.825 (% 95 GA 0.68, 1.00, p = 0.052; tümü ara analizler için ayarlanmıştır). Plaseboya kıyasla, üç yıllık süre içinde herhangi bir zamanda herhangi bir nedenden dolayı şekillenen ölümlerde, salmeterol ile % 12 azalma (p = 0.180) ve FP ile % 6 artış (p = 0.525) olmuştur.

Cox'un Orantısal Risk modelinin kullanıldığı destekleyici bir analiz, plaseboya kıyasla 3 yıl içinde herhangi bir zamanda ölüm riskinde % 19 azalma gösteren salmeterol/flutikazon propiyonat için 0.811'lik (%95 GA 0.670, 0.982, p = 0.031) bir risk oranı olduğunu göstermiştir. Model önemli faktörler (sigara içme durumu, yaş, cinsiyet, bölge, başlangıç FEV<sub>1</sub> ve Vücut Kitle İndeksi) için ayarlanmıştır. Tedavi etkilerinin bu faktörlere göre değiştiğine dair kanıt yoktur.

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 propiyonat için % 4.7'dir.

Plaseboya kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat, orta şiddetli ve şiddetli alevlenmeleri % 25 (% 95 GA: % 19 ve % 31 arasında; p < 0.001) oranında azaltmıştır. Salmeterol/flutikazon propiyonat 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 propiyonat ile sağlanan ortalama düzelme plaseboya kıyasla - 3.1 birim (% 95 GA: - 4.1 ve - 2.1 arasında; p < 0.001), salmeterole kıyasla - 2.2 birim (p < 0.001) ve FP'ye kıyasla - 1.2 birimdir (p = 0.017).

Üç yıllık tedavi süresi boyunca, FEV<sub>1</sub> değerleri salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (3 yıl boyunca ortalama fark 92 ml, % 95 GA: 75 – 108 ml; p < 0.001). FEV<sub>1</sub>'i düzeltmede salmeterol/flutikazon propiyonat

salmeterolden veya FP'den daha etkilidir. (salmeterol için ortalama fark 50 ml,  $p < 0.001$  ve FP için 44 mL'dir,  $p < 0.001$ ).

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 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 propiyonat için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (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 ve 1.72 arasında,  $p = 0.248$ ). 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.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuvaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, hedef organ olan akciğerde tutulur.

#### Salmeterol/flutikazon propiyonat

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 mcg) 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:

#### Tiotropium

Kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabılır olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuvaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenir. Besinler tiotropiumun emilimini etkilememektedir.

#### Salmeterol

Salmeterol akciğerlerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma seviyeleri terapötik etkinin belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 pg/ml veya daha az) plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zor olduğundan salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı veriler bulunmaktadır. Salmeterol ksinafoatin 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 propionat

Her bir inhaler cihazı için flutikazon propionatın mutlak biyoyararlanımı inhalasyon veya intravenöz farmakokinetik verilerin çalışma içerisinde ve çalışmalar arasında karşılaştırılması ile hesaplanmıştır. Sağlıklı erişkin deneklerde mutlak biyoyararlanım flutikazon propionat iki farklı kuru toz inhaleri (%7.8), flutikazon propionat kuru toz inhaleri (%9.0), flutikazon propionat

ölçülü basınçlı doz inhaleri (%10.9), salmeterol-flutikazon propionat ölçülü basınçlı doz inhaleri (%5.3) ve salmeterol-flutikazon propionat iki farklı kuru toz inhaleri (%5.5) için belirlenmiştir. 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:

##### Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçülen tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL'dir ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azalma gösterir. Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL'dir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Deneysel çalışmalar, tiotropiumun kan beyin bariyerini herhangi önemli bir düzeyde geçmediğini göstermektedir.

##### Salmeterol

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır.

##### Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatin plazma proteinlerine bağlanma oranı orta derecede yüksektir (% 91). Kararlı durumdaki dağılım hacmi geniştir.

#### Biyotransformasyon:

##### Tiotropium

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Tek doz intravenöz uygulamadan sonra, değişmemiş madde %74 oranında idrarla atılır. Ester yapısında olan tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İntravenöz uygulama sonrasında dozun % 20'sinden azı, CYP450, 2D6 ve 3A4 tarafından, oksidasyon ve daha sonrasında glutatyon konjugasyonu yoluyla çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize edilir.

Karaciğer mikrozomlarındaki *in vitro* çalışmalar enzimatik yolun CYP 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri, kinidin, ketokonazol ve gestoden tarafından etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Böylelikle, CYP 2D6 ve 3A4 dozunun daha az bir kısmının eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadır. Tiotropium bromür insan karaciğer mikrozomlarında terapötik konsantrasyonların üstünde bile CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A'yı inhibe etmemektedir.

#### Salmeterol

*In vitro* bir çalışma salmeterolün sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından büyük oranda  $\alpha$ -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:

##### Tiotropium

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (% 74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun % 14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

##### Salmeterol

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

## Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu, yüksek plazma klerensi (1150 ml/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.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

#### Tiotropium

Tiotropium intravenöz ve kuru toz inhalasyonu olarak verildiğinde terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

#### Salmeterol

Veri mevcut değildir.

## Flutikazon propiyonat

İnhale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Tiotropium:

##### Böbrek yetmezliği:

Başlıca renal yoldan atılıma uğrayan diğer ilaçlarda olduğu gibi, böbrek yetmezliği hem intravenöz infüzyon hem de kuru toz inhalasyonundan sonra artan ilaç plazma konsantrasyonları ve azalan renal ilaç klerens ile ilişkili olmuştur. Yaşlı hastalarda sık karşılaşılan bir durum olan hafif şiddette böbrek yetmezliğinde ( $CL/CR$  50-80 ml/dak) tiotropium bromür plazma konsantrasyonlarında hafif bir artış meydana gelmiştir (intravenöz infüzyon sonrasında  $EAA_{0-4sa}$ 'da  $\%39$  oranında artış). Orta-şiddetli böbrek yetmezliği durumunda ( $CL/CR < 50$  ml/dak), intravenöz tiotropium bromür uygulaması plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkması ile sonuçlanmıştır ( $EAA_{0-4sa}$  değerinde  $\%82$  oranında artış) (kuru toz inhalasyonundan sonra ki plazma konsantrasyonları ile doğrulanmıştır).

##### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin tiotropium bromür farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiye sahip olacağı beklenmemektedir. Tiotropium bromür başlıca renal eliminasyon yoluyla (genç sağlıklı gönüllülerde  $\%74$  oranında) ve basit enzimatik olmayan ester ayrışması ile farmakolojik olarak inaktif bileşenlerine parçalanmaktadır.

### Geriyatrik hastalar:

Başlıca renal yolla atılan tüm ilaçlarda beklenildiği gibi artan yaş, böbrek fonksiyonlarında azalma ile açıklanabilen, tiotropium bromür renal klerensinde (58 yaşından küçük KOAH'lı hastalarda 326 mL/dak, 70 yaşından büyük KOAH'lı hastalarda 163 mL/dak) azalma ile ilişkili olmuştur. İnhalasyondan sonra idrarda tiotropium bromür atılımı %14 (genç sağlıklı gönüllü bireyler)'ten yaklaşık %7'ye (KOAH'lı hastalar) azalmıştır. Bununla birlikte plazma konsantrasyonları bireylere ait ve bireyler arası değişkenlikle karşılaştırıldığında KOAH'lı hastalarda ilerleyen yaşla birlikte anlamlı oranda değişmemiştir (kuru toz inhalasyonundan sonra EAA<sub>0-4sa</sub> değerinde %43 oranında artış).

### Salmeterol/flutikazon propiyonat

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 propiyonat (50/100 mikrogram) verildikten sonra adolesanlarda 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.
- Adolesanlara ve yetişkinlere (oran 1.63 [%90 GA 1.35, 1.96]) kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mikrogram) alan çocuklarda daha yüksek FP maruziyeti gözlenmiştir.
- Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, hem adolesanlarda ve yetişkinlerde hem de çocuklarda, salmeterol/flutikazon propiyonat (50/100 mikrogram) ve FP'ı (100 mikrogram) karşılaştıran 12 hafta kadar süren klinik çalışmalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini üzerindeki etkileri arasında farklılık gözlenmemiştir.

50/500 mikrogramlık daha yüksek salmeterol/flutikazon propiyonat dozu alındığında, tek başına uygulanan eşdeğerde FP dozu karşılaştırıldığında FP maruziyeti benzer bulunmuştur.

- Adolesanlar ve yetişkinlere kıyasla salmeterol/flutikazon propiyonat (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, adolesanlar ve çocuklar arasında kardiyovasküler etkilerinde veya tremor bildirilerinde farklılık gözlenmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Tiotropium**

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi gibi klasik çalışmalarda gözlenen birçok etki tiotropium bromürün antikolinergik etkileri ile açıklanabilir. Hayvanlarda tipik olarak azalmış besin tüketimi, kilo alımı engellenmesi, ağız kuruluğu, azalmış lakrimal ve salivasyon, göz bebeğinin anormal büyümesi, artmış kalp atış hızı gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarından bildirilen diğer ilişkili advers etkiler: sıçanlarda ve farelerde rinit, nazal boşluğun ve larinksin epitel değişimleri ile beliren solunum yolunun hafif şiddette tahriş olması ve sıçanlarda mesanede taş oluşumu ve proteinimsi birikintiler ile birlikte prostat.

Hamilelik, embriyonel/fetusa ilişkin gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili zararlı etkiler sadece maternal olarak toksik doz seviyelerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Solunumsal (tahriş), ürogenital (prostat) değişiklikler ve üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir. Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

#### **Salmeterol/flutikazon propiyonat**

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 beta<sub>2</sub>-adrenoreseptör agonistlerin ve glukortikosteroidlerin kullanılmasıyla beklenen etkilerle uyumludur.

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

Kemirgenler farmakolojik olarak indüklenen bu tümörlerin oluşumuna duyarlıdır. Salmeterolün insanlarda onkojenik yönden anlamlı bir risk oluşturduğu düşünülmemektedir.

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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **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**

TROFAS 9/50/500 mcg inhalasyon için toz içeren 60 ve 120 kapsül, PVC/PVDC/Alü blister ambalajlarda inhalasyon cihazı içeren karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

254/60

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**