

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALTİF 9 mcg/50 mcg/500 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus*	11 mcg
Salmeterol ksinafoat*	73 mcg
Flutikazon propiyonat	500 mcg

*9 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

*50 mcg Salmeterol'e eşdeğer.

Yardımcı maddeler:

Laktoz	12,417 mg
--------	-----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Blister

Blisterlenebilen alu folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve ağır KOAH olgularında semptomları ve atak sıklığını azaltmak amacıyla kullanılır.

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 inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde yapılmalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

SALTİF sadece oral inhalasyon içindir.

SALTİF 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.

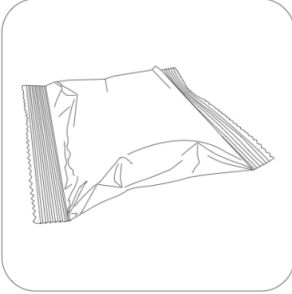
Olası bir kandida enfeksiyonu riskini azaltmak için her doz uygulamasından sonra ağzın su ile iyice çalkalanması ve tükürülmesi önerilmektedir. Ayrıca ağzın su ile çalkalanması boğaz irritasyonunu engellemeye ve sistemik etki riskinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olabilir.

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 göstermelidir.

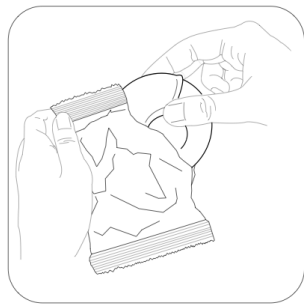
Kullanıma ilişkin detaylı bilgi, kullanma talimatında mevcuttur. İnhalasyon cihazının doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

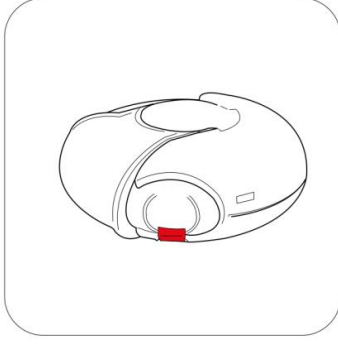
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon cihazı güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon cihazınızı kullanmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarınız.



İnhalasyon cihazı, ambalajdan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak toz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir. Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazını kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

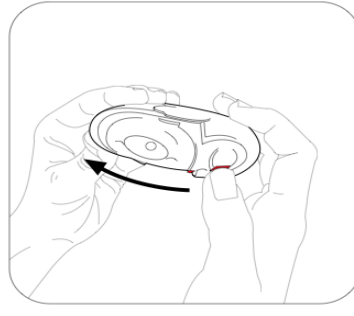
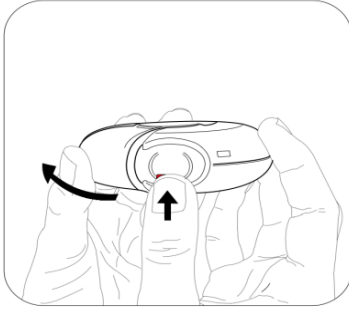
1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

SALTİF İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

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

1.Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

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



2.İçine çekme

İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.

- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız-asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.



- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.

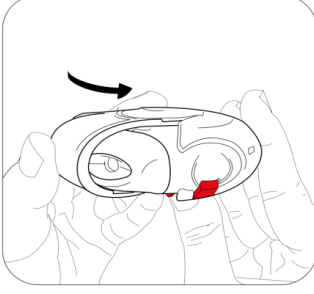


- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3.Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.

- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.



UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrekleri bozuk olan hastalar SALTİF'i önerilen dozlarda kullanabilirler. Ancak, esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda SALTİF kullanımı yakından izlenmelidir (Bkz 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerleri bozuk olan hastalar SALTİF'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde ve çocuklarda tiotropium kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu yaş grubunda (18 yaş altı) SALTİF kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar SALTİF'i önerilen dozlarda kullanabilirler.

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

SALTİF astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Tiotropium

SALTİF bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

SALTİF uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinerjik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceği, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Son zamanlarda (<6 ay) miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda; stabil olmayan veya yaşamı tehdit edici veya girişim gerektiren veya son 1 yıl içinde tedavisinde değişiklik yapılmış kardiyak aritmi durumlarında; son 1 yıl içinde kalp yetmezliği nedeniyle (NYHA Sınıf III veya IV) hastaneye yatırılan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu koşullar antikolinerjik etki mekanizmasından etkilenebilir.

Renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlı olarak plazma konsantrasyonu arttığı için, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dk) SALTİF, sadece beklenen yararlar potansiyel risklere göre daha üstünse kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süreli deneyim yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Hastalara, SALTİF'in 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 belirtileri olabilir. Bu semptomlar

herhangi bir kombinasyon şeklinde gelişirse, hastalar hemen SALTİF'i kullanmayı bırakmalı ve hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır.

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

SALTİF günde bir defadan daha sık kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Hastalığın kötüleşmesi

SALTİF 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.

Hastalarda bir alevlenme sırasında veya anlamlı şekilde kötüleşen veya akut şekilde şiddetlenen astım hastalıkları varsa SALTİF tedavisi başlatılmamalıdır.

SALTİF ile tedavi sırasında astımla ilişkili ciddi advers olaylar ve alevlenmeler görülebilir. Bu gibi durumlarda hastaya tedaviye devam etmeleri, ancak SALTİF ile tedaviye başladıktan sonra astım semptomları kontrol altına alınamadığında ya da kötüleştiğinde tıbbi destek almaları gerektiği öğütlenmelidir.

Belirtileri gidermek için rahatlatıcı ilacın (kısa etkili bronkodilatörler) kullanımının artması veya bu ilaçlara verilen cevabın azalması astım kontrolünün kötüleştiğini gösterir ve bu durumda olan hastalar bir hekim tarafından tekrar muayene edilmelidir.

Astım kontrolünün ani ve progresif bir kötüleşmesi potansiyel anlamda hayatı tehdit edicidir ve hastanın bir hekim tarafından tekrar muayene edilmesi gereklidir. Kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir.

Astım semptomları kontrol altına alındıktan sonra SALTİF dozunun kademeli olarak azaltılması düşünülebilir. Tedavinin azaltılması sırasında hastalar yakından izlenmeli ve SALTİF etkili en düşük dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Alevlenme yaşayan KOAH hastalarında genellikle sistemik kortikosteroid tedavisi endikedir. Bu nedenle hastaya, SALTİF ile tedavi sırasında semptomları kötüleşirse tıbbi destek alması önerilmelidir.

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

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

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

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

Astımlı hastalarda alevlenme riski nedeniyle SALTİF 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.

Kortikosteroid içeren tüm inhale ilaçlarla olduğu gibi, aktif veya sessiz akciğer tüberkülozu olan hastalarda ve mantar, virüs ya da diğer solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda SALTİF dikkatli kullanılmalıdır. Gerekli olduğu takdirde uygun tedavi derhal başlatılmalıdır.

Salmeterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Yüksek terapötik dozlarda SALTİF, seyrek olarak kardiyak aritmilere (örneğin; supraventriküler taşikardi, ekstrasistoli ve atriyal fibrilasyon) ve serum potasyum seviyesinde geçici hafif azalmalara neden olabilir. Ciddi kardiyovasküler bozuklukları veya kalp ritm bozuklukları olan hastalarda ve diabetes mellitus, tirotoksikozis, tedavi edilmemiş hipokalemi veya düşük serum potasyum seviyesine predispoze hastalarda SALTİF dikkatli kullanılmalıdır.

Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasından hemen sonra başlayan hırıltı artışı ve nefes darlığı ile birlikte paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili bronkodilatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. SALTİF derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Beta-2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntılar ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir fakat bunlar geçici olma ve düzenli tedaviyle birlikte azalma eğilimindedir.

Sistemik kortikosteroid etkiler

Herhangi bir inhale kortikosteroid ile, özellikle yüksek dozlarda, uzun süre kullanıldığında sistemik etkiler oluşabilir. Oral kortikosteroid uygulamasına göre bu etkilerin oluşma olasılığı çok daha azdır. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokom ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda) gibi psikolojik veya davranışsal etkileri içerir. **Bu nedenle, tedavinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve inhale kortikosteroid dozunun etkili kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanması önemlidir.**

Hastaların yüksek dozlarda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavisi adrenal supresyon ve akut adrenal krize neden olabilir. 500 ila 1000 mikrogram flutikazon propiyonat dozlarında çok seyrek olarak adrenal supresyon ve akut adrenal krizler ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Potansiyel olarak akut adrenal krizi tetikleyebilecek durumlar travma, cerrahi girişim, enfeksiyon veya dozda ani azalmaları içerir. Gözlenen semptomlar genellikle belirsiz olmakla birlikte anoreksi, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, bilinç seviyesinde azalma, hipoglisemi ve nöbettir. Stres veya elektif cerrahi girişim sırasında ilave sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

İnhale flutikazon propiyonat tedavisinin oral steroid ihtiyacını minimize etmesi beklenir, ancak oral steroidlerden transfer edilen hastalarda önemli bir süre adrenal yetmezlik riski olabilir. Bu nedenle, bu tip hastaların yakından takip edilmesi ve adrenokortikol fonksiyonun izlenmesi gereklidir. Geçmişinde yüksek doz acil durum kortikosteroid tedavisi gereken hastalarda da bu risk mevcut olabilir. Stres yaratması muhtemel acil ve elektif durumlarda adrenal yanıt bozukluğu olasılığı daima akılda tutulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir. Adrenal yetmezliğin derecesi elektif girişimlerden önce uzman değerlendirmesi gerektirebilir.

Ritonavir, plazmadaki flutikazon propiyonat konsantrasyonunu büyük ölçüde artırabilir. Bu nedenle, hastaya potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkilerinden fazla olmadığı sürece birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Flutikazon propiyonatın diğer güçlü CYP3A inhibitörleriyle birlikte kullanımında da sistemik yan etki riski artar (Bkz.Bölüm 4.5).

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdırlar.

KOAH hastalarındaki pnömoni risk faktörleri arasında; sigara içimi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

CYP3A4 inhibitörleriyle etkileşim

Sistemik ketokonazol ile birlikte kullanımı salmeterolün sistemik maruziyetini ciddi ölçüde artırmaktadır. Bu durum sistemik etkilerin (örn. QTc aralığının uzaması ve palpasyonlar) insidansında artışa neden olabilir. Bu nedenle hastaya olan potansiyel yararı sistemik salmeterol yan etkileri riskinden fazla olmadıkça CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Görme bozuklukları

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında görme bozuklukları rapor edilebilir. Bir hastada bulanık görüş veya diğer görme bozukluğu şikayetleri varsa, sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı sonrası bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkların olası nedenlerinin değerlendirilmesi için hasta oftalmoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Yüksek doz flutikazon propiyonat (genellikle 1000 mikrogram/gün veya daha fazla) alan çocuklar ve 16 yaşın altındaki ergenler risk altında olabilir. Özellikle yüksek dozlarda uzun süreli tedavide sistemik etkiler gerçekleşebilir. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, akut adrenal kriz, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme ile daha seyrek olarak psikomotor hiperaktivite, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon

veya agresyon dahil psikolojik veya davranışsal etkileri içerir. Çocuk veya ergen hastanın pediyatrik solunum uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

Uzun süre inhale kortikosteroid tedavisi alan çocukların boyunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir. **İnhale kortikosteroid dozu etkili olan en düşük dozda kullanılmalıdır.**

Hiperglisemi

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

SALTİF kapsülleri yalnızca inhalasyon cihazı ile kullanılmalıdır.

Laktoz uyarısı;

SALTİF yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Uygulama yolunun inhalasyon olması sebebiyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiotropium

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium bromür, KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ile beraber, ilaç etkileşimine yönelik klinik bulgular görülmeksizin kullanılmıştır; semptomimetik bronkodilatatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler, bu ilaçlar arasındadır.

Uzun etkili beta agonistlerin veya inhale kortikosteroidlerin tiotropium maruziyetini değiştirmediği bulunmuştur.

SALTİF'in diğer antikolinergik içeren ilaçlarla birlikte uygulanması henüz çalışılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Beta adrenerjik blokörlere salmeterolün etkisini zayıflatır veya antagonize edebilir. Kullanımı zorunlu olmadıkça, selektif veya selektif olmayan beta-blokörlere kullanılmamasından kaçınılmalıdır. Beta-2 agonist tedavisiyle potansiyel olarak ciddi hipokalemi gerçekleşebilir. Akut şiddetli astımda bu etki ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler ile eş zamanlı tedavi ile artabileceğinden özel dikkat tavsiye edilir.

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

Flutikazon propiyonat

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 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 propiyonatın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, daha düşük potense sahip bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazol tek inhalasyondan sonra flutikazon propiyonat maruziyetini %150 artırmıştır. Bu etki tek başına flutikazon propiyonata kıyasla plazma kortizol düzeyinde daha fazla düşüşe neden olmuştur. İtrakonazol ve kobisistat içeren ilaçlar gibi diğer potent CYP3A inhibitörleri ve eritromisin gibi orta kuvvetli CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin de sistemik flutikazon propiyonat maruziyetini ve sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir. Hastaya olan potansiyel yararı sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Birlikte kullanımda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir.

Salmeterol

Potent CYP3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı gönüllüde 7 gün süreyle yürütülen bir ilaç etkileşim çalışmasında eşzamanlı sistemik ketokonazol (oral olarak günde bir kez 400 mg) ve salmeterol (günde iki kez inhale 50 mikrogram) kullanımının plazma salmeterol maruziyetini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir (C_{maks} 1,4 kat ve EAA 15 kat). Bu durum, salmeterol tedavisinin diğer sistemik etkilerinin (örneğin, QTc aralığının uzaması ve palpasyonlar) insidansının tek başına salmeterol veya ketokonazole tedavisi ile karşılaştırıldığında artmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri

15 sağlıklı gönüllüde 6 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde iki kez 50 mikrogram) ve eritromisin (oral yolla günde üç kez 500 mg) uygulanımı salmeterol maruziyetinde küçük ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artışa neden olmuştur (Cmaks 1,4 kat ve EAA 1,2 kat). Eritromisinin birlikte uygulanımı herhangi bir ciddi yan etki ile ilişkilendirilmemiştir.

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 kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda tiotropium kullanımına ilişkin veri son derece sınırlıdır. Hayvan çalışmaları, klinik olarak ilgili dozlarda üreme toksisitesi açısından direkt veya indirekt zararlı etkilere işaret etmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. SALTİF, olası yararlar fetüs üzerindeki olası riske üstün olmadıkça, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelikte salmeterol/flutikazon propiyonat kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlardan elde edilen veriler (1000'den fazla gebe vakası) salmeterol ve flutikazon propiyonat için malformasyon veya feto/neonatal toksisitesi göstermemektedir. Hayvan çalışmaları Beta-2 adreno reseptör agonistleri ve glukokortikosteroidlerin uygulamasından sonra üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz Bölüm 5.3).

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

SALTİF, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tiotropium bromürün insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyondaki kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, az miktarda tiotropiumun süte geçtiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, SALTİF emziren annelerde önerilmez. Tiotropium bromür uzun etkili bir maddedir. Salmeterol ve flutikazon propiyonat/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Çalışmalar salmeterol ve flutikazon propiyonat ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüne geçtiğini göstermiştir.

Emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa olan faydaları ile tedavinin anneye olan faydaları değerlendirilerek SALTİF tedavisinin veya emzirmenin bırakılmasına karar verilebilir.

SALTİF, emzirme döneminde tercihen kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

SALTİF'in üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri ile ilgili veri mevcut değildir.

Tiotropium için fertilite ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Tiotropium ile yürütülen bir klinik dışı çalışmada, fertilite açısından, herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Salmeterol ve flutikazon propiyonatın insanlarda kullanımına dair veri bulunmamaktadır, ancak hayvan çalışmaları salmeterol veya flutikazon propiyonat tedavisinin fertilite üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Baş dönmesi, bulanık görme ve baş ağrısı olaylarının ortaya çıkması, araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir.

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

SALTİF içeriğindeki tiotropium ile ilgili listelenmiş olan istenmeyen etkilerin çoğu, tiotropiumun antikolinergik özelliklerine bağlanabilir. Advers ilaç reaksiyonları için belirlenen sıklıklar, dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerini kapsayan 28 plasebo kontrollü klinik araştırmaya ait havuzun tiotropium grubunda (9,647 hasta) gözlenen advers reaksiyonların ham (crude) insidans oranlarına (yani, tiotropiuma atfedilen olaylar) dayanmaktadır.

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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).

Sıklıklar klinik çalışma verilerinden elde edilmiştir. Plasebo ile olan insidans göz önünde bulundurulmamıştır.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık	
		Tiotropium	Salmeterol/ Flutikazon propiyonat
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Ağız ve boğazda kandidiyazis		Yaygın
	Pnömoni (KOA)		Yaygın ^{1,3,5}

	hastalarında)		
	Bronşit		Yaygın ^{1,3}
	Özofajiyal kandidiyaz		Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Kütanöz duyarlılık reaksiyonları		Yaygın olmayan
	Dispne		Yaygın olmayan
	Anjiyoödem (alerji sonucu yüz ve boğazda şişme)	Seyrek	Seyrek
	Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar	Bilinmiyor	Seyrek
	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ani reaksiyonlar dahil)	Seyrek	
	Bronkospazm		Seyrek
Endokrin hastalıkları	Cushing sendromu		Seyrek ⁴
	Cushing benzeri özellikler		Seyrek ⁴
	Adrenal süpresyon		Seyrek ⁴
	Çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği		Seyrek ⁴
	Azalan kemik mineral yoğunluğu		Seyrek ⁴
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Dehidratasyon	Bilinmiyor	
	Hipokalemi		Yaygın ³
	Hiperglisemi		Yaygın olmayan ⁴
Psikiyatrik hastalıkları	Anksiyete		Yaygın olmayan
	Uyku bozuklukları		Yaygın olmayan

	Hiperaktivite ve iritabilite (temelde çocuklarda) dahil davranış değişiklikleri		Seyrek
	Depresyon (temelde çocuklarda)		Bilinmiyor
	Huzursuzluk (temelde çocuklarda)		Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın olmayan	
	Baş ağrısı	Yaygın olmayan	Çok yaygın ¹
	Tat bozuklukları	Yaygın olmayan	
	Uykusuzluk	Seyrek	
	Tremor		Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Katarakt		Yaygın olmayan
	Glokom	Seyrek	Seyrek ⁴
	Bulanık görme	Yaygın olmayan	Bilinmiyor ⁴
	Göz içi basınçta artış	Seyrek	
	Atriyal fibrilasyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Supraventriküler taşikardi	Seyrek	
	Kardiyak aritmi (supraventriküler taşikardi ve ekstrasistol dahil)	Seyrek	Seyrek
	Taşikardi	Seyrek	Yaygın olmayan
	Anjina pectoris		Yaygın olmayan
	Palpitasyonlar	Seyrek	Yaygın olmayan
	Farenjit	Yaygın olmayan	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazofarenjit		Çok yaygın ^{2,3}
	Boğaz irritasyonu		Yaygın ^{1,3}
	Ses kısıklığı/Disfoni	Yaygın olmayan	Yaygın

	Öksürük	Yaygın olmayan	
	Bronkospazm	Seyrek	
	Paradoksikal bronkospazm		Seyrek ⁴
	Epistaksis/Burun kanaması	Seyrek	
	Larenjit	Seyrek	
	Sinüzit	Seyrek	Yaygın ^{1,3}
	Ağız kuruluğu	Yaygın	
Gastrointestinal hastalıkları	Stomatit	Seyrek	
	Gastroözofajiyal reflü hastalığı	Yaygın olmayan	
	Konstipasyon	Yaygın olmayan	
	Bulantı	Seyrek	
	İntestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil)	Seyrek	
	Gingivitis	Seyrek	
	Glossit	Seyrek	
	Orofarenjiyal kandidiyazis	Yaygın olmayan	
	Disfaji	Seyrek	
	Diş çürümesi	Bilinmiyor	
	Döküntü	Yaygın olmayan	
	Ürtiker	Seyrek	
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Kaşıntı	Seyrek	
	Deri enfeksiyonu ve deri ülseri	Bilinmiyor	
	Kontüzyonlar		Yaygın ^{1,3}
	Deride kuruluk	Bilinmiyor	
	Eklemlerde şişme	Bilinmiyor	
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas krampları		Yaygın
	Travmatik kırıklar		Yaygın ^{1,3}

	Artralji		Yaygın
	Miyalji		Yaygın
	İdrar retansiyonu	Yaygın olmayan	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	İdrar yapmada güçlük	Yaygın olmayan	
	İdrar yolu enfeksiyonu	Seyrek	

¹ Plasebo ile yaygın olarak bildirilmiştir.

² Plasebo ile çok yaygın olarak bildirilmiştir.

³ Bir 3 yıllık KOAH çalışmasında bildirilmiştir.

⁴ Bkz. Bölüm 4.4.

⁵ Bkz. Bölüm 5.1.

Seçili advers olayların tanımı

β_2 agonist tedavisinin tremor, çarpıntılar ve baş ağrısı gibi farmakolojik yan etkileri bildirilmiştir fakat bunlar geçici olma ve düzenli tedaviyle birlikte azalma eğilimindedir.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, doz uygulamasından hemen sonra başlayan hırıltı artışı ve nefes darlığı ile birlikte paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir. Paradoksal bronkospazm, hızlı etkili bronkodilatöre yanıt verir ve hemen tedavi edilmelidir. SALTİF derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekli ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Flutikazon propiyonat içeriği nedeniyle bazı hastalarda ses kısıklığı, ağız ve boğaz ve seyrek vakalarda özofagus kandidiyazı (pamukçuk) görülebilir. Gerek ses kısıklığı gerekse ağız ve boğaz kandidiyazı insidansı ürün kullanıldıktan sonra ağız yıkanarak ve/veya dişler fırçalanarak giderilebilir. Semptomatik ağız ve boğaz kandidiyazı, SALTİF tedavisi devam ederken topikal anti-fungal terapi ile tedavi edilebilir.

Tiotropium ile yapılmış olan kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olarak gözlenen istenmeyen etkiler, hastaların yaklaşık %4'ünde ortaya çıkan ağız kuruluğu gibi antikolinergik etkilerdir. 28 klinik çalışmada tiotropium ile tedavi edilen 9.647 hastanın 18'i (%0,2) ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.

Antikolinergik etkilerle tutarlı ciddi istenmeyen etkiler arasında, glokom, konstipasyon, paralitik ileus dahil intestinal obstrüksiyon ve idrar retansiyonu bulunur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikmeyi içerir (Bkz. Bölüm 4.4). Çocuklarda ayrıca anksiyete, uyku bozukluğu ve hiperaktiviteyle iritabilite gibi davranışsal değişiklikler görülebilir.

Diğer özel popülasyonlar

İlerleyen yaşla birlikte antikolinerjik etkilerde artış görülebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tiotropium

Yüksek dozlarda tiotropium, antikolinerjik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mikrogram tiotropium dozuna kadar inhale edilen tek doz sonrasında, hiçbir sistemik antikolinerjik istenmeyen etki görülmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde 170 mikrogram doza kadar tiotropium bromürün 7 gün uygulanmasını takiben ağız kuruluğu dışında ilgili bir advers etki gözlenmemiştir. KOAH hastalarında yapılan çoklu doz bir çalışmada, 4 hafta boyunca günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür uygulanması ile önemli bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

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

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Semptomlar ve bulgular

Salmeterol doz aşımının belirti ve bulguları sersemlik hali, sistolik kan basıncında artış, tremor, baş ağrısı ve taşikardidir. İlacın β -agonist bileşenine bağlı doz aşımı nedeniyle SALTİF tedavisinin kesilmesi gerekirse, uygun kortikosteroid replasman tedavisi düşünülmelidir. Buna ek

olarak, hipokalemi meydana gelebilir ve bu nedenle serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. Potasyum replasmanı göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut:

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

İnhale flutikazon propiyonat ile kronik doz aşımı:

Adrenal rezerv izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidler ile tedavi gerekli olabilir. Stabilizasyon sağlandığında önerilen dozda inhale kortikosteroid ile tedaviye devam edilmelidir. Adrenal supresyon için Bkz. Bölüm 4.4.

Gerek akut gerekse kronik flutikazon propiyonat doz aşımı durumunda SALTİF tedavisine semptom kontrolü için uygun dozda devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar, Antikolinerjikler İle Kombine Adrenerjikler (Kortikosteroitlerle 3'lü Kombinasyonları Dahil)
ATC kodu: R03AL

Tiotropium

Etki mekanizması

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinerjik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir muskarinik reseptör antagonistidir Tiotropium bromür, bronşiyal düz kaslarda bulunan muskarinik reseptörlere bağlanarak, parasempatik sinir uçlarından salıverilen asetilkolinin kolinerjik (bronkokonstrüktif) etkilerini inhibe eder. M₁'den M₅'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, M₃ reseptörlerini kompetitif ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek gevşeme sağlar. Etki doza bağlıdır ve 24 saatten daha uzun sürer. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M₃ reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinerjik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla

uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinerjik etkilere yol açmadan önce kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir.

Farmakodinamik etkiler

Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak bölgeye özgü (solunum yolu üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir.

M₂ reseptörlerinden ayrışma, M₃ reseptörlerindeki daha hızlıdır. Fonksiyonel *in vitro* çalışmalarda (kinetik olarak kontrol edilmiş), M₃ reseptörleri için reseptör alt tip selektivitesinin M₂ reseptörlerinden fazla olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

Kardiyak elektrofizyoloji

Elektrofizyoloji: QT için özel olarak tasarlanmış ve 53 sağlıklı gönüllüyü kapsayan bir çalışmada, 12 gün boyunca 18 mcg ve 54 mcg (yani, terapötik dozun 3 katı) tiotropium uygulanması, EKG'de QT intervalini anlamlı şekilde uzatmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Klinik geliştirme programında 2663 KOAH hastası üzerinde yürütülen (1308'ine tiotropium bromür verilmişti) dördü bir yıl süreli, ikisi ise altı ay süreli randomize, çift-kör çalışma bulunmaktaydı. Bir yıllık program, iki plasebo kontrollü ve iki ipratropium kontrollü araştırmadan oluşmuştur. Altı ay süreli araştırmalar, hem salmeterol hem de plasebo kontrollüydü. Bu çalışmalar, akciğer fonksiyonlarının, dispne, KOAH'ta alevlenme şeklindeki sağlıkla ilgili sonuçlanım ölçümlerinin ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin hastaların kendileri tarafından değerlendirilmesini içeriyordu.

Akciğer fonksiyonu

Sözü edilen bu çalışmalarda, günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁ 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 gözlenmeye başlanmış ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içinde ulaşılmıştır. Tiotropium bromür sabah ve akşam doruk ekspiratuar akım hızı (PEFR) düzeylerini, hastalarda yapılan günlük kayıtlarda ölçüldüğü şekliyle, anlamlı olarak iyileştirmiştir. Tiotropium bromürün bronkodilatör etkisi, herhangi bir tolerans belirtisi olmaksızın, 1 yıl boyunca devam etmiştir.

105 KOAH hastasıyla yürütülen randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, sabah veya akşam uygulanmasından bağımsız olarak, 24 saat süreyle bronkodilatasyon etkisinin devam ettiği gösterilmiştir.

Uzun dönem klinik çalışmalar (6 ay ve 1 yıl)

Dispne, Egzersiz toleransı

Tiotropium bromür dispnede anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (Geçiş Dispne Endeksi (Transition Dyspnea Index) kullanılarak değerlendirilmiştir). Bu iyileşme, tedavi dönemi boyunca devam etmiştir.

Dispnedeki iyileşmenin egzersiz toleransı üzerindeki etkisi, 433 orta-şiddetli KOAH hastasında yürütülen, 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda, 6 hafta süreli tiotropium bromür tedavisi, bisiklet ergometrisinin semptomlarla sınırlanan dayanıklılık süresini anlamlı oranda (plasebo ile karşılaştırıldığında, %75 maksimum çalışma kapasitesinde %19,7 (Çalışma A) ve %28,3 (Çalışma B) oranında) iyileştirmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

492 hastada yürütülen, 9 ay süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropium bromür, St. George Solunum Anketi (St. George's Respiratory Questionnaire =SGRQ) total skoru ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirilmiştir. Tiotropium bromür ile tedavi edilen hastalardan SGRQ total skorunda anlamlı iyileşmeler (yani >4 birim) gösteren hastaların oranı, plasebo ile karşılaştırıldığında, %10,9 daha yüksek bulunmuştur (tiotropium bromür gruplarında %59,1'e karşı plasebo grubunda %48,2, p=0,029). Gruplar arasındaki ortalama farklılık 4,19 birimdir (p=0,001; güven aralığı: 1,69-6,68). SGRQ skoru alt alanlarındaki iyileşmeler, "semptomlar" için: 8,19 birim, "aktivite" için: 3,91 birim ve "günlük yaşam üzerindeki etkileri" için: 3,61 birimdir. Bu alt alanların tümündeki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlıdır.

KOAH alevlenmeleri

1.829 orta - şiddetli KOAH hastasını içeren bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, tiotropium bromür KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%32,2'den %27,8'e) sağlamış ve alevlenme sayısında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde %19 oranında azaltmıştır (1,05 olay/maruziyet hasta yılından 0,85 olay/maruziyet hasta yılına). Ayrıca, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastaların oranı, tiotropium

bromür grubunda %7,0 ve plasebo grubunda %9,5 olmuştur (p=0,056). KOAH nedeniyle hastaneye yatanların sayısı %30 oranında azalmıştır (0,25 olay/maruziyet hasta yılından 0,18 olay/maruziyet hasta yılına).

Önceki yıl içinde alevlenme öyküsü olan 7.376 KOAH hastasında 1 yıl süreli randomize, çift kör, çift sağır maskeleme (double dummy), paralel gruplu çalışmada, günde bir kez 18 mikrogram tiotropium bromür tedavisi ile, günde iki kez 50 mikrogram salmeterol HFA pMDI tedavisinin, orta ve şiddetli alevlenmelerin insidansı üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Alevlenme sonlanım noktalarının özeti

Sonlanım noktası	Tiotropium bromür 18 mikrogram (DPI) N=3.707	Salmeterol 50 mikrogram (HFA pMDI) N= 3.669	Oran (%95 GA)	P değeri
İlk alevlenmeye kadar geçen zaman (gün) [†]	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
İlk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zaman [§]	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
≥1 alevlenme geçiren hasta, n(%)*	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
≥1 şiddetli (hastaneye yatma) alevlenme geçiren hasta, n(%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

[†] Zaman (gün) hastaların ilk çeyreğini refere eder. Zamana karşı olay analizleri, Cox orantılı tehlike regresyon modeli kullanılarak merkez (havuzlanmış) ve kovaryant olarak tedavi ile yapılmıştır; oran, tehlike oranını refere eder.

[§] Zamana karşı olay analizleri, Cox orantılı tehlike regresyon modeli kullanılarak merkez (havuzlanmış) ve kovaryant olarak tedavi ile yapılmıştır; oran, tehlike oranını refere eder. Hastaların ilk çeyreği için zaman (gün) hesaplanamaz, çünkü şiddetli alevlenme yaşayan hastaların oranı çok düşüktür.

*Olay yaşayan hastaların sayısı, havuzlanmış merkezle tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak analiz edilmiştir; oran, risk oranını işaret eder.

Salmeterol ile karşılaştırıldığında, tiotropium bromür ilk alevlenmeye kadar geçen zamanı uzatmış (187 güne karşı 145 gün), riskte %17 oranında düşme sağlamıştır (tehlike oranı 0,83; %95 güven aralığı (GA) 0,77-0,90; $p<0,001$).

Tiotropium aynı zamanda ilk şiddetli alevlenmeye (hastaneye yatma) kadar geçen zamanı da uzatır (tehlike oranı 0,72; %95 GA 0,61-0,85; $p<0,001$).

Uzun dönemli klinik çalışmalar (1 yıldan uzun, 4 yıla kadar)

5.993 randomize hastada yürütülen (3.006 hasta plasebo ve 2.987 hasta tiotropium bromür almıştır) 4 yıl süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, tiotropium bromür ile elde edilen FEV₁ iyileşmesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 4 yıl süreyle tutarlı bir seyir izlemiştir. Tiotropium bromür grubunda ≥ 45 ay tedaviyi tamamlayan hasta oranı plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (%63,8'e karşı %55,4, $p<0,001$). FEV₁'deki azalmanın yıllık oranı tiotropium bromür ile plasebo arasında benzerdi. Tedavi sırasında ölüm riskinde %16 azalma mevcuttu. Ölüm insidans hızı plasebo grubunda 4,79/100 hasta yılına karşı tiotropium grubunda 4,10/100 hasta yılı bulunmuştur (tehlike oranı (tiotropium/plasebo)=0,84, %95 GA=0,73, 0,97). Tiotropium ile tedavi respiratuvar yetmezlik (advers olay bildirimleri ile kaydedilmiştir) riskini %19 oranında (2,09'a karşı 1,68vaka/100 hasta yılı, rölatif risk (tiotropium/plasebo)=0,81, %95GA= 0,65, 0,999) düşürmüştür.

Tiotropium aktif kontrollü çalışma

Uzun süreli, geniş bir randomize, çift kör, aktif kontrollü, gözlem süresi 3 yıla kadar uzayan çalışmada tiotropium inhalasyon tozu ile tiotropium inhalasyon çözeltisinin etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır (5.694 hasta inhalasyon tozu, 5.711 hasta da inhalasyon çözeltisi almıştır). Primer sonlanım noktaları, ilk KOAH alevlenmesine kadar geçen zaman, tüm nedenlere bağlı mortaliteye kadar geçen zaman ve bir alt çalışmada (906 hasta) çukur FEV₁'dir (dozlama öncesi).

İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen zaman, tiotropium inhalasyon tozu ve inhalasyon çözeltisinin çalışmasında sayısal olarak benzerdir (tehlike oranı (toz/çözelti) 1,02'dir, %95 GA 0,97-1,08). İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen medyan gün sayısı, inhalasyon tozu için 719 gün ve inhalasyon çözeltisi için 756 gündür.

Tiotropium inhalasyon tozu için bronkodilatör etkisi 120 hafta boyunca devam etmiştir ve inhalasyon çözeltisi ile benzerdir. İnhalasyon çözeltisine karşı inhalasyon tozu için çukur FEV₁'deki ortalama farklılık 0,010 litredir (%95 GA -0,018-0,038 L).

İnhalasyon çözeltisi ile inhalasyon tozunu karşılaştıran pazarlama sonrası TIOSPIR çalışmasında, vital durum takibini de içeren tüm nedenlere bağlı mortalite, çalışma sırasında inhalasyon toz ve çözeltisi için benzer bulunmuştur (tehlike oranı (inhalasyon toz/çözelti) 1,04, %95 GA 0,91-1,19).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, KOAH ve kistik fibroz için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında tiotropium bromür ile yapılacak çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için Bkz. Bölüm 4.2).

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Etki mekanizması

Salmeterol, reseptörün sekonder bağlanma bölgesine bağlanan uzun bir yan zincire sahip selektif uzun etkili (12 saat) bir beta₂ adrenoseptör agonisttir. Salmeterol, klasik kısa etkili beta₂ agonistlerin önerilen dozlarına kıyasla en az 12 saat süren daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlamaktadır.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Salmeterol/flutikazon propiyonat KOAH klinik çalışmaları

TORCH, KOAH hastalarında flutikazon propiyonat/salmeterol 50/500 mikrogram günde iki kez, salmeterol 50 mikrogram günde iki kez, flutikazon propiyonat (FP) 500 mikrogram günde iki kez veya plasebo tedavisinin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıçta (bronkodilatör öncesi) FEV₁ değeri beklenenin %60'ının altında olan KOAH hastaları, çift kör ilaç tedavisine randomize edilmiştir. Çalışma süresince hastalara, diğer inhale kortikosteroidler, uzun etkili bronkodilatörler ve uzun süreli sistemik kortikosteroidler dışında olağan KOAH tedavilerini sürdürmelerine izin verilmiştir. Üçüncü yılda, çalışma ilacından çekilmiş olsalar dahi tüm hastaların yaşam durumu belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, salmeterol/flutikazon propiyonat ile plasebo arasındaki 3 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite oranındaki azalmadır.

Tablo 3

	Plasebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Flutikazon propiyonat/Salmeterol 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) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Risk oranı, komponentlerine karşı Flutikazon propiyonat/Salmeterol 50/500 (GA) p değeri	Geçerli değil	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Geçerli değil
1. birincil etkinlik karşılaştırılması üzerinde yapılmış 2 ara analizin sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış P değeri,				

Üç yıllık süre boyunca salmeterol/flutikazon propiyonat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla yaşam süresinde artış eğilimi gözlenmiştir; ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ($p \leq 0,05$) ulaşmamıştır.

KOAH'a bağlı nedenlerle 3 yıl içinde yaşamını yitiren hastaların oranı; plasebo grubunda %6,0, salmeterol grubunda %6,1, flutikazon propiyonat grubunda %6,9 ve salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda %4,7 olarak bildirilmiştir.

Yılda görülen orta ila şiddetli alevlenme sayısının ortalaması, salmeterol/flutikazon propiyonat tedavisi alan grupta salmeterol, flutikazon propiyonat (FP) ve plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır (Salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda ortalama 0,85; salmeterol grubunda 0,97; FP grubunda 0,93; plasebo grubunda 1,13). Bu sonuç, plaseboya kıyasla orta ila şiddetli alevlenme oranında %25 azalma (%95 GA: %19-%31; $p < 0,001$), salmeterole kıyasla %12 azalma (%95 GA: %5-%19; $p = 0,002$) ve FP'ye kıyasla %9 azalma (%95 GA: %1-%16; $p = 0,024$)

anlamına gelmektedir. Salmeterol ve FP'de plaseboya kıyasla alevlenme oranları sırasıyla %15 (%95 GA: %7-%22; $p<0,001$) ve %18 (%95 GA: %11-%24; $p<0,001$) oranında anlamlı biçimde azaltmıştır.

St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile ölçülen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, plaseboya kıyasla tüm aktif tedavi gruplarında iyileşme göstermiştir. Üç yıllık ortalama iyileşme, salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda plaseboya göre -3,1 birim (95% GA: -4,1 ila -2,1; $p<0,001$), salmeterole göre -2,2 birim ($p<0,001$) ve flutikazon propiyonata göre -1,2 birim ($p=0,017$) olarak hesaplanmıştır. Dört birimlik bir azalma klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir.

Üç yıllık sürede advers olay olarak bildirilen pnömoni görülme olasılığı, plasebo için %12,3, salmeterol için %13,3, flutikazon propionat (FP) için %18,3 ve Seretide için %19,6 olarak tahmin edilmiştir (salmeterol/flutikazon propiyonat vs plasebo için hazard oranı: 1,64; 95% GA: 1,33–2,01; $p<0,001$). Pnömoniye bağlı ölüm oranlarında artış gözlenmemiştir; tedavi sırasında pnömoni kaynaklı olduğu değerlendirilen ölümler plasebo grubunda 7, salmeterol grubunda 9, FP grubunda 13 ve salmeterol/flutikazon propiyonat grubunda 8 olarak kaydedilmiştir. Kemik kırığı olasılığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (plasebo %5,1; salmeterol %5,1; FP %5,4; salmeterol/flutikazon propiyonat %6,3; salmeterol/flutikazon propiyonat vs plasebo için hazard oranı: 1,22; %95 GA: 0,87–1,72; $p=0,248$).

6 ve 12 aylık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, flutikazon propiyonat/salmeterol 50/500 mikrogramın düzenli kullanımının akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, nefes darlığını azalttığı ve rahatlatıcı (gerektiğinde kullanılan) ilaç ihtiyacını düşürdüğü gösterilmiştir.

SCO40043 ve SCO100250 çalışmaları, randomize, çift kör, paralel gruplu ve tekrarlanan tasarıma sahip çalışmalardır. Bu çalışmalarda, FEV₁ değeri beklenenin %50'sinden az olan ve geçmişinde alevlenme öyküsü bulunan KOAH hastalarında, flutikazon propiyonat/salmeterol 50/250 mikrogram günde iki kez (Avrupa Birliği'nde KOAH tedavisi için ruhsatlı olmayan bir doz) ile salmeterol 50 mikrogram günde iki kez tedavilerinin, yıllık orta/şiddetli alevlenme oranı üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Orta veya şiddetli alevlenme; semptomlarda kötüleşme sonucu oral kortikosteroid ve/veya antibiyotik tedavisi gerektiren veya hastaneye yatışla sonuçlanan durumlar olarak tanımlanmıştır.

Çalışmalarda, randomizasyondan önce tüm hastalara KOAH farmakoterapisini standartlaştırmak ve hastalığı stabilize etmek amacıyla açık etiketli salmeterol/FP 50/250 tedavisinin uygulandığı 4 haftalık bir başlangıç dönemi yer almıştır. Ardından hastalar, 52 hafta süreyle kör çalışma ilacına 1:1 oranında randomize edilmiştir (salmeterol/FP 50/250 için toplam ITT n=776; salmeterol için toplam ITT n=778). Başlangıç döneminden önce kısa etkili bronkodilatörler dışında tüm önceki KOAH ilaçları kesilmiştir. Tedavi süresince inhale uzun etkili bronkodilatörlerin (β_2 agonist veya antikolinergik), ipratropium/salbutamol kombinasyonlarının, oral β_2 agonistlerin ve teofilin preparatlarının eşzamanlı kullanımı yasaklanmıştır. KOAH alevlenmelerinin akut tedavisinde belirli yönergelere uygun olarak oral kortikosteroid ve antibiyotik kullanımına izin verilmiş, hastalar çalışma süresince gerektiğinde salbutamol kullanmaya devam etmiştir.

Her iki çalışmanın sonuçları, flutikazon propiyonat/salmeterol 50/250 tedavisinin salmeterol ile karşılaştırıldığında yıllık orta/şiddetli KOAH alevlenme oranını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir (SCO40043: sırasıyla hasta başına yılda 1,06 ve 1,53; oran oranı 0,70, %95 GA: 0,58–0,83, p<0,001; SCO100250: sırasıyla hasta başına yılda 1,10 ve 1,59; oran oranı 0,70, %95 GA: 0,58–0,83, p<0,001). İkincil etkinlik ölçütleri olan ilk orta/şiddetli alevlenmeye kadar geçen süre, oral kortikosteroid gerektiren alevlenmelerin yıllık oranı ve doz öncesi sabah (AM) FEV₁ değerleri açısından da flutikazon propiyonat/salmeterol 50/250 mikrogram günde iki kez tedavisi salmeterole kıyasla anlamlı üstünlük göstermiştir. Advers olay profilleri genel olarak benzer bulunmuş, ancak flutikazon propiyonat/salmeterol 50/250 mikrogram günde iki kez grubunda salmeterole kıyasla pnömoni ve bilinen lokal yan etkiler (kandidiyazis ve disfoni) daha yüksek sıklıkta görülmüştür. Pnömoni ile ilişkili olaylar flutikazon propiyonat/salmeterol 50/250 mikrogram günde iki kez grubunda 55 hastada (%7), salmeterol grubunda ise 25 hastada (%3) bildirilmiştir. flutikazon propiyonat/salmeterol 50/250 mikrogram günde iki kez tedavisinde gözlenen pnömoni sıklığının, TORCH çalışmasında flutikazon propiyonat/salmeterol 50/500 mikrogram günde iki kez tedavisinden sonra bildirilen oranla benzer büyüklükte olduğu görülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiotropium

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuaterner 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

Farmakokinetik amaçlar için her bileşen ayrı ayrı ele alınabilir.

Salmeterol

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

Emilim:

Tiotropium

Sağlıklı genç gönüllüler tarafından kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19,5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastro-intestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir.

Aynı nedenle besinlerin tiotropium absorpsiyonu üzerinde etkili olması beklenmemektedir. Oral tiotropium çözeltileri, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan 5-7 dakika sonra gözlenmiştir.

Kararlı durumda doruk tiotropium düzeyleri KOAH hastalarında 12,9 pg/mL'dir ve çok kompartmanlı modele uygun olarak, hızla azalır. Kararlı durum çukur plazma konsantrasyonları 1,71 pg/mL'dir.

Flutikazon propiyonat

Sağlıklı gönüllülerde inhalasyon yoluyla alınan tek doz flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı, kullanılan inhalasyon cihazına göre nominal dozun yaklaşık %5-11'i arasında değişmektedir. Astımlı hastalarda inhale flutikazon propiyonata sistemik maruziyet daha düşük düzeyde gözlenmiştir.

Sistemik emilim temelde akciğerlerde meydana gelmekte olup ilk başta hızlı ve sonrasında uzun sürelidir. İn hale dozun kalanı yutulabilir ancak düşük suda çözünürlük ve presistemik

metabolizma nedeniyle sistemik maruziyete minimum katkıda bulunur ve oral biyoyararlanımının %1'den az olmasını sağlar. Sistemik maruziyet, inhale dozun artışıyla lineer şekilde artar.

Dağılım:

Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, tiotropiumun kan beyin bariyerini önemli bir düzeyde geçmediği gösterilmiştir.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonatın dispozisyonu, yüksek plazma klirensi (1150 mL/dak), kararlı durumda yüksek dağılım hacmi (yaklaşık 300 L) ve yaklaşık 8 saatlik terminal yarı ömürle karakterizedir.

Plazma proteinine bağlanma oranı %91'dir.

Biyotransformasyon:

Tiotropium

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Bu durum, sağlıklı genç gönüllülerde bir doz intravenöz uygulamadan sonra %74 oranında değişmemiş maddenin idrarla atılmasıyla belirlenmiştir. Ester yapısındaki tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile parçalanarak, bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyenilglolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler bir miktar ilacın (intravenöz uygulama sonrasında dozun %20'sinden azı), sitokrom P450'ye bağımlı oksidasyon ve daha sonrasında glutatyon konjugasyonu yoluyla, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize olduğunu düşündürmektedir. Karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, enzimatik yolun CYP2D6 (ve 3A4) inhibitörleri olan kinidin, ketokonazol ve gestoden tarafından inhibe edilebileceğini ortaya koymaktadır. Böylelikle CYP450 2D6 ve 3A4, dozun küçük bir bölümünün eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadırlar. Tiotropium, supra-terapötik konsantrasyonlarda bile, insan karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ya da 3A'yı inhibe etmez.

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

Tiotropiumun efektif yarılanma ömrü, KOAH hastalarında, 27-45 saattir. Sağlıklı genç gönüllülerde intravenöz uygulanan dozdan sonra total klerens 880 mL/dk, bireyler arası değişkenlik ise %22 oranındaydı. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (%74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun %14'üdür, geri kalanı büyük oranda bağırsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. KOAH hastalarında kuru toz inhalasyonundan sonra kararlı duruma kadar üriner ekskresyon, 24 saat içinde, değişmemiş ilacın %7'sidir (1.3µg) geri kalanı büyük oranda bağırsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. Tiotropiumun renal klerensi, kreatinin klerensini geçer; bu durum idrara sekrete olduğunu işaret etmektedir. KOAH'lı kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma yedinci günde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Flutikazon propiyonat

Flutikazon propiyonat sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Flutikazon propiyonatın renal klirensi önemsiz düzeydedir. Dozun %5'inden daha azı idrarda temelde metabolitler olarak atılmaktadır. Dozun büyük bir bölümü feçeste metabolitler ve değişmemiş ilaç olarak atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tiotropium

Tiotropium, formülasyondan bağımsız olarak terapötik aralıkta doğrusal farmakokinetik gösterir.

Salmeterol

Veri mevcut değildir.

Flutikazon propiyonat

İnhale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Tiotropium

Yaş

Pediyatrik popülasyon: Bkz. Bölüm 4.2

Geriatrik popülasyon: Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlardan beklendiği gibi, ileri yaş tiotropiumun renal klerensinde bir azalma ile ilişkili bulundu (<65 yaşındaki KOAH hastalarında 365 mL/dk iken, ≥65 yaşındaki KOAH hastalarında 271 mL/dk). Bu durum, EAA_{0-6,ss} veya C_{maks,ss} değerlerinde ilişkili bir artışla sonuçlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

KOAH hastalarında tiotropiumun inhalasyonla kararlı duruma kadar günde bir kez uygulamalarını takiben, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla (CL_{CR} >80 mL/dk) kıyaslandığında, hafif böbrek bozuklukları (CL_{CR} 50-80 mL/dk), hafifçe daha yüksek EAA_{0-6,ss} değerleri ile (%1,8-30 daha yüksek) sonuçlanmış, C_{maks,ss} değerleri ise benzer bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonları normal KOAH hastalarıyla kıyaslandığında, orta ile şiddetli böbrek bozukluğu (CL_{CR} <50 mL/dk) olan KOAH hastalarında intravenöz tiotropium uygulaması, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkmasıyla sonuçlanmış (EAA_{0-4saat} değerinde %82 artış ve C_{maks} değerinde %52 artış) ve bu durum kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetersizliğinin tiotropium farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmemektedir. Tiotropium büyük çoğunlukla renal eliminasyon yoluyla (sağlıklı genç gönüllülerde %74) ve enzimatik olmayan basit ester parçalanmasıyla muskarinik reseptörlere bağlanmayan ürünlere ayrılarak vücuttan temizlenmektedir.

Japon KOAH hastaları:

Çalışmalar-arası karşılaştırmada, tiotropium inhalasyonunu takiben, kararlı durumda dozlamadan 10 dakika sonra, Japon hastalardaki ortalama doruk tiotropium konsantrasyonları, beyaz ırktan KOAH hastalarına göre, %20-70 daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, Japon hastalarda beyaz ırktan olanlara göre daha yüksek mortalite veya kardiyak risk sinyali saptanmamıştır. Diğer etnik gruplarla ilgili kişilerle ilgili farmakokinetik veriler yetersizdir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

Doğrudan bir ilişki yoktur.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

Pediyatrik popülasyon:

4 ila 77 yaş arası 350 hastayı (hastaların 174'ü 4-11 yaş) içeren, farklı cihazların (DISKUS, ölçülü inhalasyon cihazı) kullanıldığı, kontrol gruplarına yer verilen 9 çalışmadan bildirilen verilerin kullanıldığı bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, flutikazon propionat 100 ile karşılaştırıldığında Flutikazon propiyonat/salmeterol 50/100 ile tedavi sonrasında daha yüksek flutikazon propionat sistemik maruziyeti görülmüştür.

Tablo 4

Çocuklarda ve Adölesan/Erişkin Popülasyonlarda flutikazon propionat karşısında Salmeterol/flutikazon propionat karşılaştırması için Geometrik Ortalama Oranı [%90 GA]

Tedavi (test karşısında referans)	Popülasyon	EAA	C_{maks}
Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/100 flutikazon propiyonat 100	Çocuklar (4-11 yaş)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
Salmeterol/flutikazon propiyonat 50/100 flutikazon propiyonat 100	Adölesan/Erişkin (≥12 yaş)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

21 günlük Flutikazon propiyonat/salmeterol inhaler 25/50 mikrogram (spacer ile birlikte veya spacer olmaksızın günde iki kez 2 inhalasyon) veya Flutikazon propiyonat/salmeterol US 50/100 mikrogram (günde iki kez 1 inhalasyon) tedavilerinin etkisi 4 ila 11 yaşlarında hafif astımlı 31 çocukta değerlendirilmiştir. Flutikazon propiyonat/salmeterol inhaler, spacer ile birlikte Flutikazon propiyonat/salmeterol inhaler ve Flutikazon propiyonat/salmeterol için salmeterol sistemik maruziyeti benzer olmuştur (sırasıyla 126 pg sa/mL [%95 GA: 70, 225], 103 pg sa/mL [%95 GA: 54, 200] ve 110 pg sa/mL [%95 GA: 55, 219]). Flutikazon propiyonat sistemik maruziyeti spacer ile birlikte kullanılan Flutikazon propiyonat/salmeterol inhaler ile (107 pg sa/mL [%95 GA: 45,7, 252,2]) ve Flutikazon propiyonat/salmeterol'de (138 pg sa/mL [%95 GA: 69,3, 273,2]) benzer olmuştur, ancak Flutikazon propiyonat/salmeterol inhaler için daha düşüktür (24 pg sa/mL [%95 GA: 9,6, 60,2]).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tiotropium

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi için yürütülen konvansiyonel çalışmalarda gözlenen birçok etki, tiotropium bromürün antikolinerjik özellikleriyle açıklanabilir. Tipik olarak, hayvanlarda, gıda tüketiminde azalma, vücut ağırlığı artışının inhibisyonu, ağız ve burunda kuruluk, lakrimasyonda ve tükürük salgısında azalma, midriyaz ve kalp atım hızında artma gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında kaydedilen diğer ilgili etkiler, sıçan ve farelerde rinit ve nazal boşluk ve larinkste epitelyal değişikliklerle ortaya çıkan hafif solunum yolu irritasyonu ile sıçanlarda proteinli depozitlerle birlikte prostatit ve idrar torbasında taş oluşumudur.

Gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerindeki zararlı etkiler, sadece anneye toksik olan doz düzeylerinde gösterilmiştir. Tiotropium bromür, sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda yürütülen genel bir üreme ve fertilité çalışmasında, ilaç uygulanan ebeveynlerin veya yavrularının fertilité veya çiftleşme performansı üzerinde, hiçbir dozda, hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Solunum (irritasyon) ve ürogenital (prostatit) değişiklikler ve üreme toksisitesi, terapötik maruziyetin 5 katından daha yüksek lokal veya sistemik maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir. Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmaları, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Salmeterol/flutikazon propiyonat

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

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

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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

SALTİF 9 mcg/50 mcg/500 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, güvenlik ambalajı içerisinde, 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 481 61 11

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/466

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ