

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALOMEX 500/50 mcg İnhalasyon için Toz İçeren Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Her bir inhalasyon kapsülü içinde :

Salmeterol ksinafoat *	72.50 mcg
Flutikazon propiyonat	500 mcg

\*50 mcg salmeterole eşdeğer

#### Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için Toz İçeren Kapsül

Renksiz kapsül içinde beyaz ya da beyazımsı toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

SALOMEX sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

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

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

#### Astım

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

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

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

### **Tavsiye edilen dozlar**

4 yaş ve üzeri çocuklar:

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

12 yaş ve üzeri adolesanlar:

Günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 100 mikrogram flutikazon propiyonat) veya günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 250 mikrogram flutikazon propiyonat) veya günde 2 kez 1 inhalasyon (50 mikrogram salmeterol ve 500 mikrogram flutikazon propiyonat)

18 yaş ve üzeri yetişkinler:

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

### **Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA)**

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

### **Uygulama şekli :**

SALOMEX sadece inhalasyon yoluyla

kullanılır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek**

### **bilgiler: Böbrek/ Karaciğer yetmezliği :**

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

### **Pediyatrik popülasyon :**

4 yaşından küçük çocuklarda SALOMEX kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

### **Geriyatrik popülasyon :**

Doz modifikasyonu gerekli değildir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

SALOMEX, bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1)

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım tedavisinde normalde kademeli bir program takip edilmelidir ve hastanın yanıtı klinik olarak ve akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir. SALOMEX hafif astım tedavisi için önerilmez.

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

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

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

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

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

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

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

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

SALOMEX alan KOAH'lı hastalarla yapılan çalışmalarda pnömoni bildirimlerinde artış olmuştur (bkz Bölüm 4.8). 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 SALOMEX dikkatli kullanılmalıdır.

SALOMEX 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

görülebilmektedir. Bu nedenle SALOMEX önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm semptomimetik ilaçlarla terapötik dozdan daha yüksek dozlarda uygulandıklarında serum potasyum düzeylerinde geçici bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle, düşük serum potasyum düzeylerine eğilimi olan hastalarda SALOMEX 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. Bölüm 4,9). Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushing benzeri belirtiler, adrenal supresyon, çocukların ve adolesanların büyümesinde gecikme, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt ve glokoma içerir. Bu nedenle, astımı olanlarda inhale kortikosteroid dozunun, etkili kontrolü sağlayan en düşük doza ayarlanması önemlidir.

Stres yaratması muhtemel acil ve elektif durumlarda adrenal yanıt bozukluğu olasılığı daima akılda tutulmalıdır ve uygun kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4,9).

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

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

Yetersiz adrenal cevap olasılığından dolayı, oral steroid tedavisinden inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçirilen hastalar yakından izlenerek tedavi edilmeli ve adrenal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra hipotalamik pitüiter 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. İnhalasyon flutikazon propiyonat tedavisine geçildiğinde, sistemik steroid dozu yavaş yavaş azaltılmalı ve hastalar stres zamanlarında ve şiddetli astım ataklarında ilave tedavi için gereklilik olabileceğini gösteren steroid uyarı kartları taşımaları hususunda teşvik edilmelidir.

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

Nadiren kan glukoz düzeylerinde artış rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4,8). ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalara reçete edilirken bu husus göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

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

Normal şartlar altında, inhalasyon yolu ile uygulanmasından sonra, geniş ilk geçiş metabolizması ve karaciğer ve barsakta 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 intranasal 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 (eritromisin) ve küçük (ketokonazol) artışlara neden olduklarını göstermiştir. Bununla birlikte, flutikazon propiyonata sistemik olarak maruz kalma potansiyeli artacağından, güçlü P450 3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Bir ilaç etkileşim çalışmasında eşzamanlı sistemik ketokonazol kullanımının plazma salmeterol maruziyetini anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir (Cmaks 1.4 kat ve EAA 15 kat), bu durum QTc aralığında uzamaya neden olabilir (bkz. Bölüm 5,2). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn: ketokonazol) ile salmeterol birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

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

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon** **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi : C

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

### **Gebelik dönemi**

Gebelikte kullanım ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

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

Bu sınıftaki ilaçlarla ilgili geniş klinik deneyim, etkilerinin terapötik dozlarla ilişkili olduğuna dair bir kanıt ortaya koymamıştır. Ne salmeterol ksinafoatın ne de flutikazon propiyonatın genetik toksisite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

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 emziren hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Veri bulunmamaktadır.

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

SALOMEX'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili spesifik bir çalışma yoktur, ancak her iki ilacın farmakolojisi herhangi bir etkisi olmayacağını göstermektedir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, ilaç alındıktan sonra hırıltılı solunumda ani artış ile paradoksal bronkospazm oluşabilir. Bu durum hızlı ve kısa etkili inhale bronkodilatör ile hemen

tedavi edilmelidir. Salmeterol/flutikazon propiyonat kullanımı hemen kesilmeli, hasta kontrol edilmeli ve gerekirse alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Salmeterol /flutikazon propiyonat ile ilgili advers ilaç reaksiyonları Med DRA Sistemi Organ Sınıfına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), Yaygın ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ),Yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ve  $< 1/100$ ) Seyrek ( $\geq 1/10000$  ve  $< 1/1000$ ) ve İzole raporlar dahil çok seyrek ( $< 1/10000$ ), 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.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın : Ağız ve boğazda kandidiyazis, pnömoni, bronşit

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan : Kütanöz duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek : Anjiyoödem (temelde yüzde ve orofarinksde ödem), solunum semptomları (dispne ve/veya bronkospazm), anafilaktik şok dahil, anafilaktik reaksiyonlar

### **Endokrin hastalıkları**

Çok seyrek : Cushing sendromu, Cushingoid değişiklikler, adrenal süpresyonu, çocuklar ve adolesanlarda gelişim geriliği, azalan kemik mineral yoğunluğu, katarakt, glokom

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın : Hipokalemi

Çok seyrek : Hiperglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

Bilinmiyor : Depresyon, huzursuzluk (çoğunlukla çocuklarda)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Tremor

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın : Palpitasyon

Yaygın olmayan : Taşikardi

Çok seyrek : Kardiyak aritmi (atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistol dahil)

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

Çok yaygın : Nazofarenjit

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

Çok seyrek : Paradoksal bronkospazm

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

Yaygın : Kontüzyon

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

Yaygın : Kas krampları, travmatik kırıklar

Çok seyrek : Artralji, miyalji

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

### *Semptomlar ve bulgular*

SALOMEX, salmeterol ve/veya flutikazon propiyonat ile ilgili doz aşımı bilgileri aşağıda verilmiştir :

Salmeterolün aşırı dozu ile beklenen belirtiler ve bulgular tremor, baş ağrısı, taşikardi, sistolik kan basıncında artış ve hipokalemi gibi tipik aşırı beta2-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 SALOMEX 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 tetikleyecek durumlardır.

Hastaların, SALOMEX'i onaylanan dozların üzerindeki dozlarda kullanmaları tavsiye edilmemektedir. Tedavinin düzenli olarak gözden geçirilmesi ve dozun hastalığın etkili kontrolünü sağlayan en düşük onaylı doza azaltılması önemlidir ( bkz. Bölüm 4.2)

### *Tedavi*

Tercih edilen antidotlar, bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılması gereken kardiyoselektif beta-bloko ajanlardır. Eğer SALOMEX tedavisinin, ilacın beta-agonist bileşeninin aşırı dozundan dolayı kesilmesi gerekiyorsa, uygun kortikosteroid replasman tedavisine başlanması düşünülmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

ATC Kodu : R03A K06

Farmakoterapötik grubu : Adrenerjik inhalantlar (Selektif beta-2 adrenerjik reseptör agonistleri) ve diğer inhalantlar (kortikosteroidler)

### **Etki mekanizması**

SALOMEX farklı etki mekanizmalarına sahip salmeterol ve flutikazon propiyonat içerir. Salmeterol belirtilere karşı korurken, flutikazon propiyonat akciğer fonksiyonlarını düzeltir ve alevlenmeleri



önler. SALOMEX eşzamanlı olarak beta-agonist ve inhale kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalar için daha uygun bir rejim sunabilir. Her iki ilacın da etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir:

### **Salmeterol**

Salmeterol, reseptörün dış bölgesine bağlanan bir uzun yan zinciri olan, selektif uzun etkili (12 saat) bir beta-2 adrenoreseptör agonistidir.

Salmeterolün bu farmakolojik özellikleri histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu daha etkili bir şekilde önler ve kısa etkili konvansiyonel beta2-agonistlerin önerilen dozlarına göre en az 12 saat süren, daha uzun süreli bronkodilatasyon sağlar.

*In vitro* testler salmeterolün, insan akciğerlerinde histamin, lökotrienler ve prostaglandin D2 gibi mast hücresi mediyatörlerinin 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, bronkodilatör etki sona erdiğinde bile devam eder. Tek bir salmeterol dozu bronşiyal aşırı cevaplılığı azaltır. Bu özellikler salmeterolün ilave olarak non-bronkodilatör aktivitesi olduğunu göstermektedir ancak bu etkinin klinik açıdan anlamı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu mekanizma kortikosteroidlerin anti-enflamatuar etki mekanizmasından farklıdır.

**Flutikazon propiyonat**, tavsiye edilen dozlarda inhalasyon yoluyla verildiğinde akciğerlerde güçlü bir antienflamatuar etki gösteren ve sistemik olarak verilen kortikosteroidlerle gözlenen yan etkiler olmadan astımın belirtilerini ve alevlenmelerini azaltan bir glukokortikoiddir.

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 kademeli olarak 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 Bölüm 4.4).

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

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

Bu nedenle farmakokinetik açıdan her iki bileşen ayrı ayrı düşünülebilir.

15 sağlıklı denekte yapılan plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada 7 gün süreyle birlikte salmeterol (inhalasyon yoluyla günde 2 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 (Cmaks 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 Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5)

#### Emilim:

#### **Salmeterol**

Salmeterol akciğerlerde lokal olarak etki eder, bu nedenle plazma seviyeleri terapötik etkinin belirleyicisi değildir. Terapötik dozlarda inhalasyondan sonra çok düşük plazma konsantrasyonları gösterdiği için (yaklaşık 200 pg/ml veya daha az) plazmadaki ilaç miktarının tayini teknik olarak zor olduğundan salmeterolün farmakokinetiği ile ilgili sadece sınırlı veriler bulunmaktadır. Salmeterol ksinafoatın düzenli kullanımını takiben, hidroksinaftoik asit sistemik dolaşımında tayin edilebilir ve kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 100 ng/ml'ye ulaşır. Bu konsantrasyonlar toksisite çalışmalarında gözlenen kararlı durum konsantrasyonlarından 1000 kez daha düşüktür. Havayolu tıkanıklığı olan hastalarda uzun süreli düzenli kullanımında (12 aydan fazla) herhangi bir zararlı etki görülmemiştir.

#### **Flutikazon propiyonat**

Her bir inhaler cihazı için flutikazon propiyonatın mutlak biyoyararlanımı inhalasyon veya intravenöz farmakokinetik verilerin çalışma içerisinde ve çalışmalar arasında karşılaştırılması ile hesaplanmıştır. Sağlıklı erişkin deneklerde mutlak biyoyararlanım % 5-11 arasında değişmektedir. Astım ya da KOAH hastalarında flutikazon propiyonata sistemik maruziyetin daha az derecede olduğu görülmüştür. Sistemik absorpsiyon başlıca akciğerlerden gerçekleşir ve başlangıçta hızlı olup daha sonra yavaşlamaktadır. Kalan inhale doz yutulabilir, fakat yutulan kısım sudaki düşük çözünürlüğü ve %1'den daha az oral biyoyararlanımla sonuçlanan presistemik eliminasyonundan dolayı sistemik maruziyete çok az katkıda bulunmaktadır. İn hale dozun artırılmasıyla sistemik maruziyette doğrusal artış olur.

#### Dağılım:

#### **Salmeterol**

Salmeterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır.

#### **Flutikazon propiyonat**

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

#### Biyotransformasyon:

#### **Salmeterol**

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

#### **Flutikazon propiyonat**

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

### Eliminasyon:

#### **Salmeterol**

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

#### **Flutikazon propiyonat**

Flutikazon propiyonatin dispozisyonu, yüksek plazma klerensi (1150 ml/dak) ve yaklaşık 8 saat olan terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Flutikazon propiyonatin renal klerensi ihmal edilebilir düzeydedir (< %0.2) ve % 5'ten azı metabolitleri şeklindedir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Veri bulunmamaktadır.

##### **Değişik yaş grupları :**

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

- Tek başına verilen FP (100 mcg) ile karşılaştırıldığında, Salmeterol/Flutikazon (50/100 mcg) 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 (50/100 mcg) alan çocuklarda daha yüksek FP maruziyeti gözlenmiştir.
- Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, hem adolesanlarda ve yetişkinlerde hem de çocuklarda, Salmeterol/Flutikazon'u (50/100 mcg) ve FP'ı (100 mcg) karşılaştıran 12 hafta kadar süren klinik çalışmalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini üzerindeki etkileri arasında farklılık gözlenmemiştir.
- 50/500 mikrogramlık daha yüksek Salmeterol/Flutikazon dozu alındığında, tek başına uygulanan eşdeğerde FP dozu karşılaştırıldığında FP maruziyeti benzer bulunmuştur.
- Adolesanlar ve yetişkinlere kıyasla Salmeterol/Flutikazon (50/100 mikrogram) alan çocuklarda daha yüksek salmeterol maruziyeti gözlenmiştir (oran 1.23 [%90 GA 1.10, 1.38]
- Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, 12 hafta kadar süren çalışmalarda yetişkinler, adolesanlar ve çocuklar arasında kardiyovasküler etkilerinde veya tremor bildirilerinde farklılık gözlenmemiştir.

## Klinik Çalışmalar

### Salmeterol ile yapılan klinik çalışmalar

#### Astım

Salmeterol Çok Merkezli Astım Araştırma Çalışması (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) (SMART), standart tedaviye eklenen salmeterol veya plasebonun güvenliliğinin karşılaştırıldığı, ABD’de yapılan büyük çaplı bir çalışmadır. Primer sonlanma noktasında (solunum ile ilişkili ölüm ve solunum ile ilişkili yaşamı tehdit eden olayların kombine sayısı) anlamlı farklar mevcut değildir. Bu çalışma salmeterol uygulanan hastalarda astıma bağlı ölüm vakalarında anlamlı bir artış göstermiştir (28 haftalık sürede plasebo grubundaki 13,179 hastada 3 ölüm vakasına karşı salmeterol grubundaki 13,176 hastada 13 ölüm vakası). Bu çalışma inhalasyon yoluyla eşzamanlı kortikosteroid kullanımının etkisinin değerlendirilmesi için tasarlanmamıştır. Bununla birlikte post-hoc analizler başlangıçta inhalasyon yoluyla alınan steroidler kullanan hastalar için astıma bağlı ölüm açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (plasebo grubunda 3/6138’e karşı salmeterol grubunda 4/6127). Inhalasyon yoluyla steroid kullanılmayan gruplardaki astıma bağlı ölüm vakalarının sayısı salmeterol grubunda 9/7049 olurken plasebo grubunda 0/7041 idi. Ayrıca, Salmeterol-FP kolunda, 8030 ve flutikazon propiyonat kolunda 7925 hastayı içeren 42 klinik çalışmanın bir meta-analizi, ciddi solunum ile ilişkili olaylar veya astıma bağlı olarak hastaneye yatma açısından salmeterol-FP ile flutikazon propiyonat arasında istatistiksel bir fark göstermemiştir.

#### Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile yapılan klinik çalışmalar:

#### Astım

3416 astım hastasının katıldığı 12 aylık geniş bir çalışmada (Optimal Astım Kontrolünün Sağlanması-Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), önceden belirlenmiş astım kontrol düzeylerine ulaşmada Salmeterol/Flutikazon 100 mikrogram İnhalasyon İçin Toz’un etkililik ve güvenliliği tek başına verilen inhale kortikosteroid ile karşılaştırılmıştır. Tedavi dozu “Tam kontrol” sağlanıncaya veya çalışma ilacının en yüksek dozuna ulaşınca kadar her 12 haftada bir artırılmıştır. Kontrolün, tedavinin son 8 haftasının en az 7’inde devam etmesi gerekiyordu.

Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

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

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

GOAL çalışmasında aynı zamanda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

\*Sadece inhale kortikosteroid tedavisi ile karşılaştırıldığında Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile alevlenme oranı %29 daha düşüktür.

\*Astım kontrolünde “iyi kontrol” ve “tam kontrol” durumuna ulaşma Yaşam Kalitesi’ni artırmıştır. Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz ile tedaviden sonra hastaların %61’i yaşam kalitelerinin “minimal düzeyde bozulduğunu” ya da “hiç bozulmadığını” bildirmişlerdir. Başlangıçta %8 olan bu etki astıma özgü yaşam kalitesi anketi ile ölçülmüştür.

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

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

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

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

## **KOAH**

Kısa etkili beta2-agonistlerine %10 reversibilite kısıtlaması olmayan semptomatik KOAH hastaları: Altı ay boyunca yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalar, 50/250 mikrogram ve 50/500 mikrogramlık Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon İçin Toz’un düzenli kullanımının akciğer fonksiyonunu hızlı ve anlamlı derecede düzelttiğini, nefes darlığını ve rahatlatıcı ilaç kullanımını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda hastaların sağlık durumunda da anlamlı derecede düzelme olmuştur.

Kısa etkili beta2-agonistlere %10’undan daha az reversibilite gösteren semptomatik KOAH hastaları :

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

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

*TORCH çalışması (TOWARDS Revolution in COPD Health; KOAH’ta devrime doğru) :*

*TORCH, KOAH hastalarında, günde 2 kez 50/500 mikrogram Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon*

İçin Toz, günde 2 kez 50 mikrogram salmeterol, günde 2 kez 500 mikrogram FP (flutikazon propiyonat) veya plasebo ile yapılan tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan 3 yıllık bir çalışmadır. Başlangıç (bronkodilatörden önce) FEV1'i beklenen normal 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 İnhalasyon için Toz için 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasıdır (Tablo 1).

**Tablo 1**

	Plasebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz 50/500 N=1533
<i>3 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm</i>				
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 <sup>1</sup>
Risk oranı, komponentlerine karşı Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz 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 analiz için sigara içme durumu açısından gruplandırılmış bir log-rank analizi için ayarlanmış P değeri,

Salmeterol/Flutikazon, 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 İnhalasyon için Toz 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 FEV1 ve Vücut Kitle İndeksi) için ayarlanmıştır. Tedavi etkilerinin bu faktörlere göre değiştiğine dair kanıt yoktur. (Tablo 1)

Üç yıl içinde KOAH'a bağlı nedenlerden dolayı ölen hastaların yüzdesi plasebo için % 6.0, salmeterol için % 6.1, FP için %6.9 ve Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz için % 4.7'dir. (Tablo 1)

Plaseboya kıyasla Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz, orta şiddetli, ve şiddetli alevlenmeleri

%25 (%95 GA: %19 ve %31 arasında;  $p < 0.001$ ) oranında azaltmıştır. Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz 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 İnhalasyon için Toz ile sağlanan ortalama düzelmeye plaseboya kıyasla -3.1 birim (%95 GA : -4.1 ve -2.1 arasında ;  $p < 0.001$ ), salmeterole kıyasla -2.2 birim ( $p < 0.001$ ) ve FP'ye kıyasla -1.2 birimdir ( $p=0.017$ ).

Üç yıllık tedavi süresi boyunca, FEV1 değerleri Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz ile tedavi edilenlerde plasebo ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (3 yıl boyunca ortalama fark 92 ml, %95 GA :75-108 ml;  $p < 0.001$ ). FEV1'i düzeltmede Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz 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 İnhalasyon için Toz için %19.6'dır. Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz'un 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 pnömoniyeye bağlı oldukları düşünülen ölümler plasebo için 7, salmeterol için 9, FP için 13 ve Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz için 8 olarak tespit edilmiştir. Kemik kırılma olasılığında anlamlı farklılık yoktur (plasebo %5.1, salmeterol %5.1, FP %5.4, Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz %6.3 ; plaseboya karşı Salmeterol/Flutikazon İnhalasyon için Toz 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.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Salmeterol ksinafoat ve flutikazon propiyonat hayvanlar üzerinde yapılan toksisite testlerinde oldukça kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Belirgin toksisite sadece insan kullanımı için tavsiye edilen dozlar aşıldığında oluşmuştur ve bunlar güçlü beta2-adrenoreseptör agonistlerin ve glukokortikosteroidlerin 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 düşünülmektedir.

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 kapsüllük HDPE şişe ve inhalasyon cihazı içeren karton kutularda satılmaktadır.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve artık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

SALOMEX akciğerlere inhale edilen toz salıvermektedir.

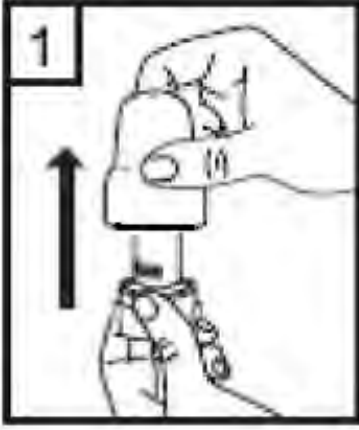
İnhalasyon cihazının kullanımı doktor ve eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir. Kapsüllerin kesinlikle ağız içine alınarak yutulmaması ve kesinlikle inhaler içine yerleştirildikten sonra soluk alma yolu ile kullanılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Jelatin kapsülün parçalanabileceği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

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

## **SALOMEX'nin kullanım talimatları**

1. Kapağı çekerek çıkarın.

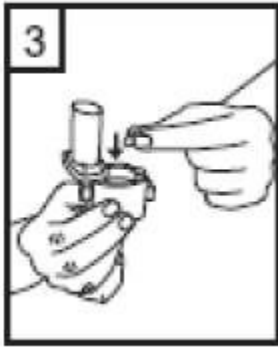




2. Bir elinizle cihazın alt kısmını tutarak diğer elinizle ağızlık kısmını ok yönünde çevirerek açın.



3. Bir kapsülü cihazın içindeki boşluğa yerleştirin. Kapsülü ambalajından kullanmadan hemen önce çıkartın.

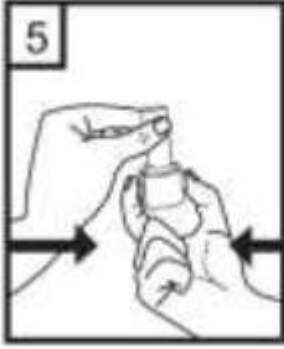


4. Ağızlık kısmını çevirerek kapatın.

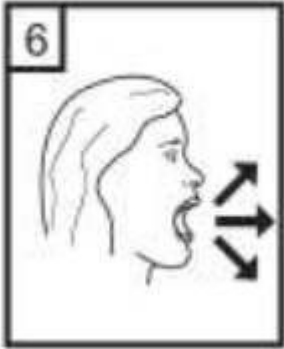


5. Cihazı dik tutun, kenardaki düğmelere sadece bir kez tam olarak basın ve bırakın. Kapsül her iki ucundan delinecektir.

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



6. Nefesinizi kuvvetlice dışarı verin.



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



8. Cihazı ağızınızdan çıkarın ve rahatsız olmadan olabildiğince uzun süre nefesinizi tutun. Sonra normal şekilde soluk alıp verin. Cihazı tekrar açın ve kapsül içerisinde toz kalıp kalmadığına bakın. Kapsül içerisinde toz kalmış ise 6,7 ve 8 numaralı basamakları tekrar edin.
9. Kullanımdan sonra, boş kapsülü atın ve ağızlık kısmını kapatın.

### **UNUTMAYINIZ !**

Cihazınızı kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

Cihazın içine asla nefes vermeyiniz.

Hareket kolunu sadece ilacı almaya hazır olduğunuzda itiniz.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

ARIMED İLAÇ SAN. VE TİC A.Ş.

Seyrantepe Mah., Altınay Caddesi

No:21 K:5 Kağıthane/İstanbul

TÜRKİYE

Tel : +90 (212) 295 53 54

Faks : +90 (212) 295 53 57

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/365

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

28.04.2016

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**