

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

RESPİLİV-D inhalyasiya üçün toz, kapsullarda
RESPILIVE-D

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Salmeterol + Fluticasone

Tərkibi

Təsiredici maddələr: 1 kapsulda 50 mkq salmeterola ekvivalent olan 72.6 mkq salmeterol ksinafoat və 500 mkq flutikazon propionat vardır.

Köməkçi maddələr: laktoza monohidrat (inhalac 230) (iribuynuzlu heyvanların südündən əldə edilmiş), laktoza monohidrat (Lactohale 300) (iribuynuzlu heyvanların südündən əldə edilmiş); kapsul №3: hipromelloza.

Təsviri

İçərisində ağımtıl rəngdən ağ rəngə qədər inhalyasiya üçün toz olan şəffaf kapsullardır.

Farmakoterapevtik qrupu

Tənəffüs yollarının obstruktiv xəstəliklərində istifadə olunan dərman vasitələri. Antixolinergiklər istisna olmaqla kortikosteroidlər və digər dərman vasitələri ilə kombinasiyada olan adrenergik vasitələr.

ATC kodu: R03AK06.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Təsir mexanizmi

Respiliv-D-nin tərkibində müxtəlif təsir mexanizmlərinə malik salmeterol və flutikazon propionat vardır.

Hər iki dərman maddəsinin təsir mexanizmi aşağıda qeyd edilmişdir.

Salmeterol

Salmeterol uzun yan zəncirə malik və reseptorun xarici sahəsi ilə bağlanan, uzunmüddətli təsir göstərən (12 saat), β_2 -adrenoseptorların selektiv aqonistidir.

Salmeterol tövsiyə olunan dozada qısa təsirli β_2 -aqonistlərə nisbətən daha uzun, ən azı 12 saat davam edən bronxodilatasiya yaradır.

Flutikazon propionat

Tövsiyə olunan dozalarda inhalyasiya vasitəsilə qəbul edilən flutikazon propionat ağciyərlərdə güclü qlükokortikoid iltihab əleyhinə təsirə malikdir və nəticədə kortikosteroidlərin sistem təyini zamanı müşahidə olunan əlavə təsirlər olmadan astmanın simptomlarını və kəskinləşməsini azaldır.

Klinik effektivlik və təhlükəsizlik

Salmeterol və flutikazonun astma zamanı klinik tədqiqatları

3416 astmalı xəstə ilə aparılan genişmiqyaslı on iki aylıq tədqiqat (Astmaya Optimal Nəzarətin Əldə olunması, AONƏ) astmaya nəzarətin əvvəlcədən müəyyənləşdirilən səviyyələrində salmeterol və flutikazon propionatın sabit dozalı kombinasiyası ilə müalicənin effektivliyini və təhlükəsizliyini, tək halda inhalyasiya edilmiş kortikosteridlə (flutikazon propionat) müalicə ilə müqayisə etmişdir. Müalicə ^{**}“tam nəzarət” əldə olunana qədər və ya tədqiq edilən preparatın ən yüksək dozasına çatana qədər hər 12 həftədən bir genişləndirilmişdir. Müalicənin son 8 həftəsindən ən azı 7-də nəzarət saxlanmalıdır. Tədqiqat göstərmişdir ki, bu təsirlər daha aşağı dozada və tək halda inhalyasiya edilmiş kortikosteroiddən fərqli olaraq, salmeterol və flutikazon propionat kombinasiyası ilə müalicə zamanı daha çox xəstə sağalıb.

* Yaxşı nəzarət edilən astmaya salmeterol və flutikazon propionatın sabit dozalı kombinasiyası tək İKS ilə müqayisədə daha sürətli nail olunmuşdur. Təcrübələrin 50%-nin individual olaraq yaxşı nəzarət edilən ilk həftəyə nail olmaq üçün müalicə müddəti, İKS qrupu üçün 37 günə müqayisədə,

salmeterol və flutikazon propionatın sabit dozalı kombinasiyası üçün 16 gün olmuşdur. Steroid sadə astmanın alt qrupunda yaxşı idarə olunan fərdi həftəyə qədər vaxt, İKS ilə müalicədən sonra 23 günə müqayisədə salmeterol və flutikazon propionatın sabit dozalı kombinasiyalı müalicə qrupunda 16 gün olmuşdur.

Tədqiqatın ümumi nəticələri

12 ay ərzində *yaxşı nəzarət edilən (WC) və **tamamilə nəzarət edilən (TC) astmaya malik xəstələrin faizi				
Tədqiqatdan əvvəlki müalicə	Salmeterol/Flutikazon propionat		Flutikazon propionat	
	WC	TC	WC	TC
İKS yoxdur (tək qısa təsirli beta-aqonist)	78%	50%	70%	40%
Aşağı doza İKS (≤500 mkq BDP və ya ekvivalenti/gün)	75%	44%	60%	28%
Orta doza İKS (>500 mkq-1000 mkq BDP və ya ekvivalent/gün)	62%	29%	47%	16%
3 müalicə səviyyəsində qarışıq nəticələr	71%	41%	59%	28%

*Yaxşı nəzarət olunan astma; 2 gündən az və ya bərabər olan simptomlar balı 1-dən çox (simptom balı 1 “gün ərzində bir dəfə qısamüddətli simptom” kimi müəyyən edilir) qısa təsirli beta-aqonist 2 gündən az və ya bərabər və həftədə 4 dəfədən az və ya bərabər istifadəsi, 80%-dən çox və ya bərabər olan təxmin edilən səhər pik ekspirator axını; terapiyanı dəyişməyə məcbur edən gecə vaxtı oyanmalar, kəskinləşmələr və yan təsirlər yoxdur.

**Astmaya tam nəzarət; simptomların olmaması, qısa təsirli beta aqonistlərdən istifadənin olmaması, proqnozlaşdırılan səhər pik ekspirator axınının 80%-dən çox və ya ona bərabər olması, gecə vaxtı oyanmaların olmaması, kəskinləşmə və terapiyanın dəyişdirilməsinə səbəb olan əlavə təsirlərin olmaması.

Bu tədqiqatın nəticələri göstərir ki, salmeterol və flutikazon propionat gündə 2 dəfə 50/100 mkq dozada astmanın sürətli nəzarəti vacib hesab edilən orta dərəcədə davamlı astması olan xəstələrdə ilkin dəstəkləyici terapiya kimi təyin edilə bilər (“İstifadə qaydası və dozası” bölməsinə baxın).

18 yaş və daha böyük, davamlı astması olan 318 xəstədə ikiqat gizli, təsadüfi, paralel qrup tədqiqatı gündə iki dəfə iki inhalyasiyanın (iki həftə ərzində ikiqat dozada salmeterol və flutikazon propionatın) təhlükəsizliyini və dözümlülüyünü qiymətləndirmişdir. Tədqiqat göstərdi ki, 14 günə qədər salmeterol və flutikazon propionatın hər birinin dozasının inhalyasiyasının iki dəfə artırılması β-aqonistlə əlaqəli əlavə təsirlərin (tremor; 1 xəstə [1%] müqayisədə 0, ürək döyüntüsü; 6 [3%] müqayisədə 1 [<1%], əzələ qıcolmaları; 6 [3%]) və gündə iki dəfə bir inhalyasiya ilə müqayisədə inhalyasiya edilmiş kortikosteroid ilə əlaqəli əlavə təsirlərin (məsələn, ağız kandidozu; 6 [6%] müqayisədə 16 [8%], səs batıqlığı; 2 [2%] və 4 [2%]) artmasında səbəb olmuşdur. Əlavə qısamüddətli (14 günə qədər) inhalyasiya edilmiş kortikosteroid terapiyası tələb edən yetkin xəstələrdə həkim tərəfindən salmeterol və flutikazon propionatın dozasının ikiqat artırılması nəzərdə tutulursa, β-aqonistlərlə əlaqəli əlavə təsirlərin kiçik artımı nəzərə alınmalıdır.

Salmeterol/Flutikazon propionat ilə AXOX tədqiqatları

ABSİD (AXOX ilə Bağlı Sağlamlıqda İnqilaba Doğru) AXOX olan xəstələrdə bütün səbəblərdən baş verən ölümə bağlı gündə iki dəfə 50/500 mikroqram salmeterol/flutikazon propionat, gündə iki dəfə 50 mikroqram salmeterol, gündə iki dəfə 500 mikroqram flutikazon propionat (FP) və ya plasebo ilə aparılan müalicənin effektivini qiymətləndirmək üçün aparılan 3 illik tədqiqatdır. FEV₁ ilkin göstəricisi (bronxodilatatorların istifadəsindən əvvəl) proqnozlaşdırılan normanın <60%-ni təşkil edən, orta və

ağır dərəcəli AXOX olan xəstələr ikiqat gizli üsulla dərman vasitəsinin qəbuluna görə randomizə olunmuşdur. Tədqiqat ərzində xəstələr digər inhalyasion kortikosteroidlər, uzun təsir müddətli bronxodilatatorlar və uzun müddətli sistem kortikosteroidlər istisna olmaqla, adi AXOX müalicəsi aldılar. Tədqiq olunan dərman vasitəsinin istifadəsinin dayandırılmasından asılı olmayaraq, bütün xəstələrdə 3 il boyu sağ qalma statusu qiymətləndirilmişdir. İlkin son nöqtə kimi plasebo ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon propionat ilə müalicə zamanı 3 il ərzində bütün səbəblərdən yaranan ölüm sayının azalması götürülmüşdür.

	Plasebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	<i>SERETİD</i> 50/500 N = 1533
3 il ərzində bütün səbəblərdən yaranan ölüm sayı				
Ölüm sayı (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Təhlükəlilik əmsalı Plasebo (CIs) p göstəricisinə qarşı	N/A	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
Salmeterol/flutikazon propionat 50/500 üçün Təhlükəlilik Əmsalı komponentlərin p göstəricisinə qarşı (CIs)	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

¹ P göstəricisi siqaretçəkmə statusuna görə ayrılan log-rank analizdən ilkin effektivliyin müqayisəsinə əsasən 2 aralıq analiz üçün korreksiya olunmuşdur.

3 il ərzində plasebo ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon propionatla müalicə olunan xəstələrdə sağ qalmanın yaxşılaşması tendensiyası müşahidə edilmişdir, lakin bu, $p \leq 0,05$ statistik əhəmiyyət səviyyəsinə çatmamışdır.

AXOX səbəbindən 3 il ərzində ölən xəstələrin faiz göstəricisi plasebo üçün 6.0%, salmeterol üçün 6.1%, FP üçün 6.9%, salmeterol/flutikazon propionat üçün isə 4.7% təşkil etmişdir.

İldə orta və ya ağır kəskinləşmələrin orta sayı salmeterol, FP və plasebo ilə müalicə ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon propionat ilə əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır (salmeterol/flutikazon propionat qrupunda orta nisbət salmeterol qrupunda 0,97 ilə müqayisədə 0,85, FP qrupunda 0,93 və plaseboda 1,13). Bu da, plasebo ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon propionat orta və ağır dərəcəli kəskinləşmələrin sayını 25% azaltmışdır (95% CI: 19%-dən 31%-ə; $p < 0,001$), salmeterolla müqayisədə kəskinləşmə sayını 12% (95% CI: 5%-dən 19%-ə; $p = 0,002$) və FP ilə müqayisədə 9% (95% CI: 1%-dən 16%-ə, $p = 0,024$) azaltmışdır. Plasebo ilə müqayisədə Salmeterol və FP əhəmiyyətli dərəcədə kəskinləşmə sayını 15% (95% CI: 7%-dən 22%-ə; $p < 0,001$) və 18% (95% CI: 11%-dən 24%-ə; $p < 0,001$) azalmağı deməkdir.

St George's Respirator Sorğuya (SGRS) əsasən hesablanmış Sağlamlıqla Bağlı Həyat keyfiyyəti plasebodan fərqli olaraq bütün aktiv müalicə üsulları ilə yaxşılaşmışdır. 3 il ərzində salmeterol/flutikazon propionat üçün orta yaxşılaşma plasebo ilə müqayisədə -3.1 vahid (95% CI: -4.1-dən -2.1-ə; $p < 0,001$), salmeterolla müqayisədə - 2.2 vahid ($p < 0,001$) və FP ilə müqayisədə -1.2 vahid ($p = 0,017$) idi. 4 vahidlik azalma klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab olunur.

Əlavə təsir kimi pnevmoniyanın qeydə alınmasının 3 illik hesablanmış ehtimalı plasebo üçün 12,3%, salmeterol üçün 13,3%, FP üçün 18,3% və salmeterol/flutikazon üçün 19,6% idi (Təhlükəlilik əmsalı plasebo ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon üçün: 1.64, 95% CI: 1,33-dən 2,01-ə, $p < 0,001$). Pnevmoniya ilə bağlı ölüm saylarında artım müşahidə olunmamışdır; müalicə müddətində ilkin səbəb kimi pnevmoniyanın hesab olunduğu ölüm sayları plasebo üçün 7, salmeterol üçün 9, FP üçün 13 və salmeterol/flutikazon üçün 8 idi. Sümük sınıqlarının yaranma ehtimalında nəzərə çarpacaq fərq müşahidə olunmamışdır (5,1% plasebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP və 6,3% salmeterol/flutikazon;

plasebo ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon üçün təhlükəlilik əmsalı: 1.22, 95% CI: 0,87-dən 1,72-ə, $p=0,248$).

6 və 12 ay ərzində plasebo ilə idarə olunan klinik sınaqlar göstərdi ki, salmeterol/flutikazon propionatın 50/500 mkq müntəzəm istifadəsi ağciyər funksiyasını yaxşılaşdırır və nəfəs darlığını və təcili yardım dərmanlarının istifadəsini azaldır.

SCO40043 və SCO100250 tədqiqatları, salmeterol/flutikazon propionatın 50/250 mkq (Avropa İttifaqında AXOX müalicəsi üçün lisenziyalasdırılmayan bir doza) ilə salmeterolun 50 mkq/illik dərəcəsi ilə təsirini müqayisə edən, FEV1 proqnozlaşdırılan 50%-dən az olan və kəskinləşmə anamnezi olan AXOX xəstələriylə təsadüfi, ikiqat kor, paralel qrup, təkrar tədqiqatlar idi. Orta/ağır kəskinləşmələr oral kortikosteroidlər və/və ya antibiotiklərlə müalicə və ya stasionar xəstəxanaya yerləşdirilməsini tələb edən simptomların pisləşməsi kimi müəyyən edilmişdir.

Sınaqlarda 4 həftəlik sınaq müddəti var idi ki, bu müddət ərzində bütün subyektlər 52 həftə ərzində AXOX farmakoterapiyasını standartlaşdırmaq və xəstəliyi sabitləşdirmək üçün açıq etiketli salmeterol/FP 50/250 mkq qəbul ediblər. Subyektlər 1:1 nisbətində salmeterol/FP 50/250 mkq (ümumi İTT $n=776$) və ya salmeterol (ümumi İTT $n=778$) üçün randomizə edilib. İşə başlamazdan əvvəl subyektlər qısa təsirli bronxodilatatorlar istisna olmaqla, əvvəlki AXOX dərmanlarının istifadəsini dayandırdılar. Müalicə dövründə eyni vaxtda inhalyasiya edilən uzun təsirli bronxodilatatorların (β_2 -aqonistləri və antixolinergiklər), ipratropium/salbutamol kombinasiyalı məhsulların, oral β_2 -agonistlərin və teofillin preparatlarının istifadəsinə icazə verilmir. Xüsusi istifadə qaydaları ilə AXOX ağırlaşmalarının kəskin müalicəsi üçün oral kortikosteroidlər və antibiotiklərə icazə verildi. Tədqiqatlar boyu subyektlər lazım olduqda salbutamoldan istifadə ediblər.

Hər iki tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, salmeterol/flutikazon propionat 50/250 mkq ilə müalicə salmeterol ilə müqayisədə orta/ağır AXOX ağırlaşmalarının illik nisbətinin əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olması ilə nəticələndi (SCO40043: hər bir subyekt üçün müvafiq olaraq ildə 1,06 və 1,53, nisbət: 950,8% nisbəti: 950,8%). 0,83, $p<0,001$; SCO100250: hər mövzuda müvafiq olaraq 1,1 və 1,59, nisbət nisbəti 0,7, 95% CI: 0,58 ilə 0,83, $p<0,001$). İkinci dərəcəli effektivlik ölçüləri (birinci orta/ağır kəskinləşməyə qədər olan vaxt, oral kortikosteroidləri tələb edən səhər şiddətlənmələrinin illik dərəcəsi və FEV1-in ilkin dozası) salmeterol/flutikazon propionatın 50/250 mikroqramını salmeteroldan əhəmiyyətli dərəcədə üstün tutdu. Salmeterol ilə müqayisədə salmeterol/flutikazon propionat 50/250 mikroqram qrupunda pnevmoniya və məlum yerli əlavə təsirlərin (kandidoz və disfoniya) daha yüksək halları istisna olmaqla, əlavə təsir profilləri oxşar olmuşdur. Salmeterol/flutikazon propionat 50/250 mkq qrupunda 55 (7%) və salmeterol qrupunda 25 (3%) xəstədə pnevmoniya ilə bağlı hallar bildirilmişdir. Salmeterol/flutikazon propionat 50/250 mkq ilə bildirilmiş pnevmoniya tezliyinin artması, ABSİD-də (AXOX ilə Bağlı Sağlamlıqda İnqilaba Doğru) 50/500 mikroqram salmeterol/flutikazon propionat ilə müalicədən sonra bildirilən hallarla oxşar miqyasda olduğu görünür.

Bronxial astma

Salmeterol Multi-mərkəzli Astmanın Öyrənilməsi üzrə Tədqiqatı (SMAÖT)

Salmeterol Multi-mərkəzli Astmanın Öyrənilməsi üzrə Tədqiqatı (SMAÖT) böyüklərin və yeniyetmələrin adi müalicəsinə əlavə olunmuş salmeterolun plasebo ilə müqayisədə tədqiq edən, ABŞ-da aparılmış 28 həftəlik tədqiqatdır. Baxmayaraq ki, respirator xəstəliklərlə və həyat üçün təhlükəli vəziyyətlərlə bağlı kombinə olunmuş ölüm saylarının ilkin son nöqtələrində nəzərə çarpacaq fərqlər müşahidə olunmamışdır, tədqiqat salmeterol alan xəstələrdə astma ilə bağlı ölüm saylarının əhəmiyyətli dərəcədə artdığını göstərmişdir (salmeterolla müalicə alan 13176 nəfər xəstə arasında 13 ölümlə müqayisədə, plasebo alan 13179 nəfər arasında 3 ölüm halı). Tədqiqat yanaşı istifadə edilən inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərin təsirini öyrənmək üçün nəzərdə tutulmamışdır və subyektlərin yalnız 47%-i tədqiqatın əvvəlində inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərdən istifadə etdiyini bildirmişdir.

Astmanın müalicəsi zamanı Salmeterol-FP ilə müqayisədə yalnız FP-ın istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi

Salmeterol-FP və FP-ın təklikdə istifadəsinin təhlükəsizliyini və effektivliyini müqayisə etmək məqsədilə, 26 həftəlik iki çoxmərkəzli tədqiqat aparılmışdır, tədqiqatlardan biri böyüklər və yeniyetmələr (AUSTRI tədqiqatı), digəri isə 4-11 yaşlı uşaqlar üzərində (VESTRI tədqiqatı) aparılmışdır. Hər iki tədqiqata daxil olunan şəxslərdə anamnezində astma ilə bağlı hospitalizasiya halları, həmçinin orta və ağır dərəcəli davamlı astma və ya əvvəlki illərdə astmanın ağırlaşması

mövcud idi. Hər bir tədqiqatın ilkin nöqtələri astma ilə bağlı ciddi risklərin (astma ilə bağlı hospitalizasiya, endotraxeal intubasiya və ölüm) yaranması nöqtəyi-nəzərindən İKS ilə müalicəyə LABA-nın əlavə olunmasının (salmeterol-FP) İKS-in (FP) təklikdə istifadəsi ilə müqayisədə üstün olub-olmadığını müəyyən etmək idi. Bu tədqiqatların ikincili effektivlik nöqtəsi astmanın kəskinləşməsi nöqtəyi nəzərindən (astmanın kəskinləşməsi olaraq ən azı 3 gün müddətində sistem kortikosteroidlərin qəbulunu tələb edən, yaxud sistem kortikosteroidlərin qəbuluna ehtiyac olan astmaya görə stasionara və ya təcirəsalınmaz yardım şöbəsinə yerləşdirməyi tələb edən vəziyyət) İKS/LABA (salmeterol-FP) ilə müalicənin yalnız İKS ilə (FP) müalicədən üstün olub-olmadığını qiymətləndirmək idi.

Ümumi olaraq, 11679 və 6208 şəxs müvafiq olaraq, AUSTRI və VESTRI tədqiqatında randomizə olunmuş və müalicə almışdır. Təhlükəsizliyə aid əsas son nöqtə üçün hər iki tədqiqatda aşağı olmayan effektivlik (aşağıdakı cədvələ bax).

26 həftəlik AUSTRI və VESTRI tədqiqatında astma ilə bağlı ciddi vəziyyətlər

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	Yalnız FP (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	Yalnız FP (n = 3,101)
Mürəkkəb son nöqtə (Astma ilə bağlı hospitalizasiya, endotraxeal intubasiya, və ya ölüm)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Salmeterol-FP/FP Təhlükəlilik əmsalı (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Ölüm	0	0	0	0
Astma ilə bağlı hospitalizasiya	34	33	27	21
Endotraxeal intubasiya	0	2	0	0

^a Əgər nisbi risk üçün ehtimal olunan 95% CI yuxarı həddi 2,0-dən az olarsa, o zaman üstünlüyün olması nəticəsinə gəlmək olar.

^b Əgər nisbi risk üçün ehtimal olunan 95% CI yuxarı həddi 2,675-dən az olarsa, o zaman üstünlüyün olması nəticəsinə gəlmək olar.

İkincili effektivliyin son nöqtəsi üçün FP-ın tək istifadəsi ilə müqayisədə, salmeterol-FP istifadəsi zamanı astmanın ilk kəskinləşməsinin yaranma vaxtının qısalması hər iki tədqiqatda müşahidə olunmuşdur, buna baxmayaraq, yalnız AUSTRI tədqiqatında statistik cəhətdən əhəmiyyət kəsb edən göstəricilər qeydə alınmışdır:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	Yalnız FP (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	Yalnız FP (n = 3,101)
Astma kəskinləşməsi olan xəstələrin sayı	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Təhlükəlilik əmsalı (95% CI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Pediatriya

SAM101667 sınağında simptomatik astması olan 6-16 yaş arası 158 uşaqda salmeterol/flutikazon propionatın kombinasiyası simptomlara nəzarət və ağciyər funksiyası baxımından flutikazon propionatın dozasını ikiqat artırmaq üçün eyni dərəcədə effektivdir. Bu tədqiqat kəskinləşmələrə təsiri araşdırmaq üçün nəzərdə tutulmamışdır.

Salmeterol/flutikazon propionat 50/100 mkq və ya salmeterol (50 mkq) + flutikazon propionat (100 mkq) ilə müalicə alan 4-11 yaş arası (n=257) uşaqlar üzərində 12 həftəlik sınaqda gündə iki

dəfə, hər iki müalicə qolunda hava axınının sürətində 14% yaxşılaşma eyni zamanda simptomlarda və təcili salbutamol istifadəsində inkişaf müşahidə edilmişdir. 2 müalicə qolu arasında heç bir fərq yox idi. İki müalicə qolu arasında təhlükəsizlik parametrlərində heç bir fərq olmamışdır.

Davamlı astması olan və inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərdə simptomatik olan paralel qrup tədqiqatında randomizə edilmiş 4-11 yaş arası (n=203) uşaqlar üzərində 12 həftəlik sınaqda təhlükəsizlik sınağı əsas məqsəd idi. Uşaqlar gündə iki dəfə ya salmeterol/flutikazon propionat (50/100 mkq) və ya flutikazon propionat (100 mkq) qəbul etdilər. Salmeterol/flutikazon propionat qəbul edən iki uşaq və flutikazon propionat qəbul edən 5 uşaq astmanın pisləşməsi səbəbindən tədqiqatdan uzaqlaşdırılmışdır. 12 həftədən sonra heç bir müalicə qrupunda heç bir uşaqda 24 saatlıq sidikdə kortizol ifrazı anormal dərəcədə aşağı olmayıb. Müalicə qolları arasında təhlükəsizlik profilində başqa fərqlər olmamışdır.

Hamiləlik zamanı astmanın müalicəsi üçün flutikazon propionat tərkibli dərmanların istifadəsi

Hamiləlik zamanı astmanın müalicəsi üçün tərkibində flutikazon propionat olan dərman vasitələri Birləşmiş Krallığın elektron səhiyyə məlumatlarından istifadə etməklə aparılan müşahidəli retrospektiv epidemioloji kohort tədqiqat ilk trimestrdə yalnız inhalyasiya edilmiş FP və salmeterol-FP kombinasiyası qəbul edənlər ilə tərkibində FP olmayan İKS-lər qəbul edənlərdə ağır anadangəlmə qüsurlar riskini qiymətləndirmək üçün aparılmışdır. Bu tədqiqata heç bir plasebo müqayisəsi daxil edilməmişdir.

İlk trimestrdə İKS-lər qəbul edən astma statistikasına daxil olan 5362 nəfərdə 131 ağır anadangəlmə qüsurlar qeydə alınmışdır; 1612 (30%) nəfər FP və ya salmeterol-FP qəbul etmişdir, onlardan 42 nəfərində ağır anadangəlmə qüsurlar qeydə alınmışdır. FP-ın təsirinə məruz qalan orta dərəcəli astması olan qadınlar üçün 1 il ərzində aşkarlanan ağır anadangəlmə qüsurlar üçün korreksiya olunmuş ehtimal nisbəti tərkibində FP olmayan İKS-in qəbulu ilə müqayisədə 1,1 (95% CI: 0,5-2,3), ağır dərəcəli astması olan qadınlarda isə 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) idi. İlk trimestrdə yalnız FP-ın təsirinə məruz qalanlar ilə müqayisədə, salmeterol-FP qəbul edənlərdə ağır anadangəlmə qüsurlar riskində fərq qeydə alınmamışdır. Astmanın ağırlıq dərəcələri arasında ağır anadangəlmə qüsurlar üçün mütləq risk FP-ın təsirinə məruz qalan hər 100 hamiləlik üçün 2,0-2,9 təşkil etmişdir, bu nəticə Ümumi Təcrübə üzrə Tədqiqat Məlumat bazasında olan astmaya görə müalicə almayan 15840 hamilə üzərində aparılan tədqiqatdan alınan nəticələrlə müqayisə oluna bilər (hər 100 hamiləliyə 2,8 ağır anadangəlmə qüsurlar hadisəsi).

Farmakokinetikası

Farmakokinetik məqsədlər üçün hər bir komponent ayrıca nəzərdən keçirilə bilər.

Salmeterol

Salmeterol lokal olaraq ağciyərlərə təsir edir, buna görə də plazmadakı səviyyəsi terapeutik təsirin göstəricisi deyil. Bundan əlavə, inhalyasiyadan sonra terapeutik dozalarda plazmadakı konsentrasiyası aşağı olduğu üçün (təqribən 200 pikoqram/ml və ya daha az) dərman vasitəsinin plazmada yoxlanması texniki cəhətdən çətinlik yaratdığına görə salmeterolun farmakokinetikasına dair məlumat məhdud saydadır.

Absorbsiyası

Məlumat yoxdur.

Paylanması

Məlumat yoxdur.

Metabolizmi

Məlumat yoxdur.

Eliminasiyası

Məlumat yoxdur.

Xəttilik/qeyri-xəttilik

Məlumat yoxdur.

Flutikazon propionat

Absorbsiyası

Sağlam insanlarda inhalyasiya edilmiş flutikazon propionatın birdəfəlik dozasının mütləq biomənimsənilməsi istifadə olunan inhalyasiya cihazından asılı olaraq nominal dozanın təxminən 5-11%-i arasında dəyişir. Astma zamanı xəstələrdə inhalyasiya edilmiş flutikazon propionatın daha az sistem təsiri müşahidə edilmişdir.

Sistem sorulması əsasən ağciyərlər vasitəsilə baş verir və əvvəlcə sürətli, sonra uzunmüddətli davam edir. İnhalasiya olunmuş dozanın qalan hissəsi udula bilər, lakin suda həllolma qabiliyyətinin aşağı olması və sorulmadan əvvəlki metabolizmə görə sistemli təsirə minimal töhfə verir, bu da ağızdan qəbulun 1%-dən az olması ilə nəticələnir. İnhalasiya edilmiş dozanın artması ilə sistemli təsirdə xətti artım müşahidə edilir.

Paylanması

Flutikazon propionatın paylanması yüksək plazma klirensi (1150 ml/dəq), sabit vəziyyətdə böyük paylanma həcmi (təxminən 300 l) və terminal yarımxaricolma dövrü təxminən 8 saat ilə xarakterizə olunur.

Plazma zülalları ilə birləşməsi 91% təşkil edir.

Metabolizmi

Flutikazon propionat sitoxrom P450 CYP3A4 fermenti tərəfindən aktiv olmayan karboksilik turşu metabolitinə metabolizə edilir.

Eliminasiyası

Flutikazon propionatın böyrək klirensi cüzdür. Dozanın 5%-dən az hissəsi sidiklə, əsasən metabolitlər şəklində xaric olunur. Dozanın əsas hissəsi metabolitlər və dəyişməmiş dərman şəklində nəcisə xaric olunur.

Xəttilik/qeyri-xəttilik

Məlumat yoxdur.

Xüsusi qrupların xüsusiyyətləri

Böyrək/qaraciyər çatışmazlığı

Məlumat yoxdur.

Pediatriya

Fərqli cihazlarla (ölçülü quru toz inhalyatoru) 9 nəzarət edilən klinik sınaqdan əldə edilən məlumatlardan istifadə edən əhəlinin farmakokinetik analizində, 4-77 yaş arası astması olan 350 xəstə (4-11 yaş arası 174 xəstə) salmeterol/flutikazon propionat ilə müalicədən sonra 100 mkq quru toz inhalyatoru vasitəsilə flutikazon propionat ilə müqayisədə 50/100 mkq quru toz inhalyatoru üçün daha yüksək flutikazon propionatın sistem təsiri müşahidə edilmişdir.

Uşaqlarda və yeniyetmələrdə/ böyüklərdə quru toz inhalyatorunun müqayisəsi ilə salmeterol/flutikazon propionat və flutikazon propionat üçün həndəsi orta nisbət (etibarlılıq intervalı - 90% CI]

<i>Müalicə</i>	<i>Əhali</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
Salmeterol/Flutikazon propionat (50/100 mkq) quru toz inhalyatoru Flutikazon propionat (100 mkq) quru toz inhalyatoru	Uşaqlar (4–11 yaş)	1.20 (1.06 – 1.37)	1.25 (1.11 – 1.41)
Salmeterol/Flutikazon propionat (50/100 mkq) quru toz inhalyatoru Flutikazon propionat (100 mkq) quru toz inhalyatoru	Böyüklər/yeniyetmələr (≥12 yaş)	1.52 (1.08 – 2.13)	1.52 (1.08 – 2.16)

Salmeterol/flutikazon propionat 25/50 mkq (gündə iki dəfə 2 inhalyasiya) və ya salmeterol/flutikazon propionat quru toz inhalyatoru 50/100 mkq (gündə iki dəfə 1 inhalyasiya) ilə 21 günlük müalicənin təsiri 4-11 yaş arası 31 uşaqda qiymətləndirilmişdir. Salmeterol/flutikazon propionat inhalyatoru, speyser ilə salmeterol/flutikazon propionat inhalyatoru və salmeterol/flutikazon propionat quru toz inhalyatoru (uyğun olaraq 126 pikoqram saat/ml [95% CI: 70, 225], 103 pikoqram saat/ml [95% CI: 54, 200] və 110 pikoqram saat/ml [95% CI: 55, 219]). Flutikazon propionatın sistemli təsiri spacer ilə salmeterol/flutikazon propionat inhalyatoru (107 pikoqram saat/ml [95% CI: 45.7, 252.2]) və salmeterol/flutikazon propionat quru toz inhalyatoru (138 pikoqram [95% CI: 69.3, 273.2]) üçün oxşar olmuşdur. 273.2]), lakin bu göstəricilər salmeterol/flutikazon propionat inhalyatoru üçün daha aşağıdır (24 pikoqram saat/ml [95% CI: 9.6, 60.2]).

İstifadəsinə göstərişlər

Astma simptomlarını aradan qaldırmaq və onlara nəzarət etmək məqsədilə təyin edilir. Astmanın mərhələli müalicəsində üçüncü mərhələdən başlayaraq təyin edilir. Orta və ağır AXOX (ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəliyi) zamanı simptomların və tutmaların tezliyini azaldır.

Əks göstərişlər

Təsiredici maddələrə və ya köməkçi maddələrə qarşı yüksək həssaslığı olan xəstələrdə istifadəsi əks göstərişdir.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Nadir hallarda uzunmüddətli təsir göstərən β -aqonistlərin istifadəsi zamanı astma ilə əlaqəli ciddi və bəzən ölümcül tənəffüs problemləri yarana bilər.

Respiliv-D astma zamanı ilkin müalicə kimi istifadə edilməməlidir.

Uzunmüddətli təsir göstərən β -aqonistlər astma simptomlarına nəzarəti əldə etmək üçün tələb olunan ən qısa müddət ərzində istifadə edilməli və buna nail olduqdan sonra mümkün qədər tez dayandırılmalıdır. Daha sonra xəstələr astmanı nəzarətdə saxlamağa köməklik edən dərmanlarla müalicə edilməlidir.

İnhalyasiya edilmiş steroidə əlavə olaraq uzunmüddətli təsir göstərən β -aqonistlər tələb edilən hallarda uşaqlar və yeniyetmələr tərkibində həm inhalyasiya edilmiş steroid, həm də uzunmüddətli təsirli β -aqonistlər olan kombinə edilmiş dərman vasitəsi istifadə etməlidirlər ki, hər iki dərmanın qəbul qaydasına düzgün riayət edilsin.

Xəstəliyin kəskinləşməsi zamanı və ya ağır və ya kəskin şəkildə pisləşən astma zamanı uzunmüddətli təsirli Respiliv-D ilə müalicəyə başlamaq olmaz.

Salmeterol astma xəstələrində tək şəkildə monoterapiya kimi istifadə edilməməlidir.

Xəstəliyin pisləşməsi

Respiliv-D sürətli və qısamüddətli təsir göstərən bronxodilatatorların tələb olunduğu (məsələn, salbutamol) kəskin simptomların aradan qaldırılması üçün nəzərdə tutulmayıb. Xəstələrə hər zaman simptomları yüngülləşdirən dərmanları yanında saxlamaları tövsiyə olunmalıdır.

Xəstəliyin kəskinləşməsi zamanı və ya astmanın əhəmiyyətli dərəcədə və ya kəskin şəkildə pisləşdiyi xəstələrdə Respiliv-D təyin edilməməlidir.

Respiliv-D ilə müalicə zamanı astma ilə bağlı ciddi əlavə təsirlər və kəskinləşmələr baş verə bilər. Xəstələrə müalicəni davam etdirmələri, lakin astma simptomlarına nəzarət əldə edilmədikdə və ya Respiliv-D qəbuluna başladıqdan sonra simptomlar pisləşdikdə həkimə müraciət etmələri tövsiyə edilməlidir.

Simptomların aradan qaldırılması üçün dərmanlardan (qısamüddətli təsir göstərən bronxodilatatorlar) istifadəyə artan tələblər və ya bu dərmanlara cavab reaksiyasının azalması astmaya nəzarətin pisləşməsini göstərir və xəstələr həkim tərəfindən yenidən müayinə edilməlidirlər.

Astmaya nəzarətin qəflətən və proqressiv pisləşməsi həyat üçün təhlükəlidir və xəstə həkim tərəfindən təcili müayinə olunmalıdır. Kortikosteroidlərin dozasının artırılması nəzərdən keçirilməlidir.

Astma simptomları nəzarət altına alındıqdan sonra Respiliv-D-nin dozasının tədricən azaldılması düşünüle bilər. Dozanın azaldılması müddətində xəstələrin müntəzəm müayinəsi vacibdir. Respiliv-D-nin ən aşağı effektiv dozası istifadə edilməlidir (“İstifadə qaydası və dozası” bölməsinə baxın).

AXOX zamanı xəstəliyin pisləşməsi halında adətən sistem kortikosteroidlərlə müalicə edilir, ona görə də xəstələrə Respiliv-D qəbulu müddətində simptomlar pisləşərsə həkimə müraciət etmələri tövsiyə edilməlidir.

Astmanın kəskinləşmə riski olduğu üçün, Respiliv-D ilə müalicə qəflətən dayandırılmamalıdır. Doza həkim nəzarəti altında tədricən azaldılmalıdır. AXOX zamanı xəstələrdə terapiyanın dayandırılması simptomatik dekompensasiya ilə də əlaqəli ola bilər və həkim nəzarəti altında olmalıdır.

Tərkibində kortikosteroidlər olan bütün inhalyasiya edilən dərman vasitələri kimi Respiliv-D ağciyərlərin aktiv və ya latent vərəmi, nəfəs yollarının virus və ya digər infeksiyon xəstəlikləri zamanı ehtiyatla təyin olunmalıdır. Göstəriş olarsa, dərhal müvafiq müalicə təyin edilməlidir.

Ürək-damar sisteminə təsiri

Nadir hallarda Respiliv-D ürək aritmiyalarına, məsələn, supraventrikulyar taxikardiya, ekstrasistolik və atrial fibrilyasiya və yüksək terapeutik dozalarda keçici olaraq serumda kalium miqdarının mülayim azalmasına səbəb ola bilər. Respiliv-D ağır ürək-damar pozğunluqları və ya ürək ritminin

pozulması olan xəstələrdə və şəkərli diabet, tireotoksikoz, müalicə edilməyən hipokaliemiya və ya serumda aşağı kalium səviyyəsinə meyilli xəstələrdə ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Hiperqlikemiya

Çox nadir hallarda qanda qlükoza səviyyəsinin artması müşahidə edilmişdir ("Əlavə təsirlər" bölməsinə baxın) və bu, şəkərli diabet xəstələrində dərman vasitəsinin təyini zamanı nəzərə alınmalıdır.

Paradoksal bronxospazm

Digər inhalyasiya terapiyalarında olduğu kimi, doza qəbulundan sonra xırıltı və nəfəs darlığının dərhal artması ilə paradoksal bronxospazm baş verə bilər. Paradoksal bronxospazm sürətli təsir göstərən bronxodilatatorla müalicəyə cavab verir və dərhal müalicə edilməlidir. Belə hallarda Respivir-D-nin qəbulu dərhal dayandırılmalı, xəstənin vəziyyəti qiymətləndirilməli və zəruri hallarda alternativ terapiya təyin edilməlidir.

β₂-aqonist müalicəsinin tremor, ürək döyüntüsü və baş ağrısı kimi farmakoloji əlavə təsirləri bildirilmişdir, lakin onlar müvəqqəti xarakter daşıyır və müntəzəm müalicə ilə azalır.

Kortikosteroidlərin sistem təsirləri

Sistemli təsirlər istənilən inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərin xüsusilə yüksək dozalarda və uzunmüddətli təyini zamanı yaranma ehtimalı peroral qəbul edilən kortikosteroidlərə nisbətən daha azdır. Yarana biləcək sistem təsirlərə Kuşinq sindromu, Kuşinq sindromuna bənzər əlamətlər, adrenal supressiya, sümüklərdə mineral qatılığının azalması, katarakt, qlaukoma və nadir hallarda psixomotor hiperaktivlik, yuxu pozğunluğu, narahatlıq, depressiya və ya aqressiya daxil olmaqla bir sıra psixoloji və ya davranış pozğunluqları (xüsusilə uşaqlarda) daxildir (inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərin sistem təsirləri bölməsində "Pediatriya" başlığına baxın). Buna görə də, xəstənin müntəzəm olaraq yoxlanılması və inhalyasiya edilmiş kortikosteroidin dozasının astmaya effektiv nəzarətin təmin olunduğu ən aşağı dozaya endirilməsi vacibdir.

Inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərin yüksək dozaları ilə uzunmüddətli müalicə adrenal supressiya və kəskin adrenal böhranla nəticələnə bilər. 500-1000 mkq doza aralığında flutikazon propionat qəbulu zamanı da çox nadir hallarda adrenal supressiya və kəskin adrenal böhran halları müşahidə edilmişdir. Kəskin adrenal böhrana səbəb ola biləcək hallara travma, cərrahiyyə, infeksiya və ya hər hansı sürətli doza azalması daxildir. Müşahidə edilən simptomlar adətən qeyri-müəyyəndir və anoreksiya, qarın nahiyyəsində ağrı, çəki itkisi, yorğunluq, baş ağrısı, ürəkbulanma, qusma, hipotenziya, şüur səviyyəsinin azalması, hipoqlikemiya və qıcolmaları əhatə edə bilər. Stress və ya planlı cərrahiyyə hallarında əlavə olaraq sistem kortikosteroid dəstəyi nəzərə alınmalıdır.

Inhalyasiya edilmiş flutikazon propionat ilə müalicə peroral steroidlərə ehtiyacı minimuma endirməlidir, lakin peroral steroidlərdən flutikazon propionata keçən xəstələr bir müddət adrenal ehtiyatın pozulması riski altında qala bilərlər. Bu səbəbdən bu xəstələr xüsusi diqqət ilə müalicə edilməli və adrenokortikal funksiya mütəmadi olaraq yoxlanılmalıdır. Anamnezində yüksək dozada təcili kortikosteroid terapiyası ehtiyacı olan xəstələr də risk altında ola bilər. Stress yarada biləcək təcili və seçilmiş hallarda bu qalmış zədələnmə ehtimalı həmişə nəzərə alınmalı və müvafiq kortikosteroid müalicəsi düşünülməlidir. Böyrəküstü vəzi çatışmazlığının səviyyəsi seçici prosedurlardan əvvəl mütəxəssis məsləhəti tələb edə bilər.

Ritonavir plazmada flutikazon propionatın konsentrasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə artırma bilər. Buna görə də, xəstə üçün ehtimal edilən fayda kortikosteroidlərin sistem əlavə təsirləri riskindən yüksək olmadıqda, birgə istifadədən çəkinmək lazımdır. Flutikazon propionatı digər güclü CYP3A inhibitorları, o cümlədən tərkibində kobisistat olan vasitələrlə birgə istifadə etdikdə sistem əlavə təsirlərin yaranma riski artır ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölməsinə baxın).

AXOX xəstələrində pnevmoniya

Inhalyasiya edilmiş kortikosteroid qəbul edən AXOX xəstələrində xəstəxanaya yerləşdirmə tələb edən pnevmoniya da daxil olmaqla pnevmoniyanın ağırlaşması hallarının müşahidə edilmişdir. Artan steroid dozası ilə pnevmoniya riskinin artmasına dair bəzi sübutlar var, lakin bu, bütün tədqiqatlarda qəti şəkildə nümayiş etdirilməyib.

Inhalyasiya edilmiş kortikosteroid tərkibli dərman vasitələrində dərman sinifləri arasında pnevmoniya riskinin yaranma dərəcəsində fərqə dair qəti klinik sübut yoxdur.

Həkimlər AXOX olan xəstələrdə pnevmoniyanın mümkün inkişafı üçün diqqətli olmalıdırlar, çünki bu cür infeksiyaların klinik əlamətləri AXOX kəskinləşməsinin simptomları ilə üst-üstə düşür.

AXOX xəstələrində pnevmoniya üçün risk faktorlarına hal-hazırda siqaret çəkmə, yaşlılar, aşağı bədən kütləsi indeksi və ağır AXOX daxildir.

Güclü CYP3A4 inhibitorları ilə qarşılıqlı əlaqə

Sistem ketokonazolun eyni vaxtda istifadəsi salmeterola sistem məruz qalmanı əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Bu, sistem təsirlərin tezliyinin artmasına səbəb ola bilər (məsələn, QTc intervalının uzanması və palpitasiya). Buna görə də, salmeterolla müalicənin faydaları sistem əlavə təsirlərin potensial artan riskindən artıq olmadıqda, ketokonazol və ya digər güclü CYP3A4 inhibitorları ilə eyni vaxtda müalicədən çəkinmək lazımdır ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölməsinə baxın).

Görmə orqanında pozğunluq

Kortikosteroidlərin sistem və yerli istifadəsi zamanı görmə orqanında pozğunluq müşahidə edilə bilər. Xəstə bulanıq görmə və ya digər görmə pozğunluqları kimi simptomlarla müraciət edərsə, sistem və yerli kortikosteroidlərdən istifadə edildikdən sonra bildirilmiş katarakt, qlaukoma və ya mərkəzi sirroz xorioretinopatiya (MSXR) kimi nadir xəstəliklər daxil ola biləcək mümkün səbəblərin qiymətləndirilməsi üçün xəstənin oftalmoloqa göndərilməsi nəzərdə tutulmalıdır.

Pediatriya

Flutikazon propionatın yüksək dozalarını (adətən ≥ 1000 mq/gün) qəbul edən 16 yaşdan kiçik uşaqlar və yeniyetmələr xüsusi risk altında ola bilər. Xüsusilə uzunmüddətli təyin olunan yüksək dozalarda sistem təsirlər baş verə bilər. Mümkün sistem təsirlərə Kuşinq sindromu, Kuşinq sindromuna bənzər əlamətlər, adrenal supressiya, kəskin adrenal böhran, uşaqlarda və yeniyetmələrdə boyatmanın zəifləməsi, daha nadir hallarda psixomotor hiperaktivlik, yuxu pozğunluğu, narahatlıq, depressiya və ya aqressiya daxil olmaqla bir sıra psixoloji və ya davranış pozğunluqları daxildir. Uşağın və ya yeniyetmənin pediatrik tənəffüs xəstəlikləri üzrə mütəxəssisə yönəldilməsi düşünülməlidir.

İnhalyasiya edilmiş kortikosteroidlərlə uzunmüddətli müalicə zamanı uşaqların boyuna mütəmadi olaraq nəzarət etmək tövsiyə olunur. İnhalyasiya edilmiş kortikosteroidin dozası astmaya effektiv nəzarətin təmin olunduğu ən aşağı dozaya endirilməlidir.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Beta adrenergik blokatorlar salmeterolun təsirini zəiflədə və ya antaqonist təsir göstərə bilər. Astma xəstələrində ciddi səbəblər olmadıqda həm qeyri-selektiv, həm də selektiv β -blokatorların istifadəsindən qaçınmaq lazımdır. β_2 aqonist terapiyası nəticəsində ciddi hipokaliemiya yarana bilər. Ksantin törəmələri, steroidlər və diuretiklər ilə eyni vaxtda müalicə zamanı bu təsir güclənə biləcəyi üçün kəskin ağır astma müalicəsində xüsusilə ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur.

Flutikazon propionat

Digər β -adrenergik tərkibli dərmanların eyni vaxtda istifadəsi potensial əlavə təsirlərə səbəb ola bilər. Adi şəraitdə «ilkin» keçid zamanı intensiv metabolizmə uğraması və bağırsaqda və qaraciyərdə sitoxrom CYP3A4 təsiri altında yüksək sistem klirensi səbəbindən, inhalyasiya olunan dozadan sonra plazmada flutikazon propionatın aşağı konsentrasiyaları əldə olunur. Buna görə də, flutikazon propionatın digər dərman vasitələri ilə klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsirinin olacağı az ehtimal edilir. Sağlam şəxslərdə intranasal flutikazon propionat ilə qarşılıqlı təsirin öyrənilməsi zamanı gündə iki dəfə 100 mq ritonavir (güclü sitoxrom CYP3A4 inhibitoru) flutikazon propionatın plazma konsentrasiyasını bir neçə yüz dəfə artırmış, serum kortizol konsentrasiyasını nəzərəcarpacaq dərəcədə azaltmışdır.

İnhalyasiya edilmiş flutikazon propionat üçün bu qarşılıqlı təsir haqqında məlumat yoxdur, lakin flutikazon propionatın plazma səviyyələrində nəzərəcarpacaq artım gözlənilir. Kuşinq sindromu və adrenal supressiya halları bildirilmişdir. Ehtimal edilən fayda qlükokortikoidlərin sistem yan təsirlərinin artması riskindən üstün olmadıqda, birgə istifadədən qaçınmaq lazımdır.

Sağlam könüllülər üzərində aparılan kiçik bir araşdırmada nisbətən zəif CYP3A inhibitoru olan ketokonazolun qəbulu tək inhalyasiyadan sonra flutikazon propionatın təsirini 150% artırmışdır. Bu, flutikazon propionatın tək qəbulu ilə müqayisədə plazma kortizolunun daha çox azalması ilə nəticələnmişdir. İtrakonazol və kobisistat tərkibli vasitələr kimi digər güclü CYP3A inhibitorları və eritromisin kimi orta CYP3A inhibitorları ilə birgə müalicənin də flutikazon propionatın sistem təsirini və sistem əlavə təsirlərin yaranması riskini artıracağı gözlənilir. Bu zaman fayda kortikosteroidin sistem əlavə təsirlərinin artması riskindən artıq olmazsa, birgə istifadədən qaçınmaq lazımdır. Belə halda xəstələrə sistem kortikosteroidlərin əlavə təsirləri üçün nəzarət edilməlidir.

Salmeterol

Güclü CYP3A4 inhibitorları

15 sağlam subyektdə 7 gün ərzində ketokonazol (gündə bir dəfə peroral olaraq 400 mq) və salmeterolun (gündə iki dəfə inhalyasiya yolu ilə 50 mkq) birgə istifadəsi plazma salmeterol səviyyəsinin (C_{max} 1,4 dəfə və AUC 15 dəfə) əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə nəticələnmişdir. Bu, tək salmeterol və ya ketokonazol ilə müalicə ilə müqayisədə salmeterolla müalicənin digər sistem təsirlərinin (məsələn, QTc intervalının uzanması və palpitasiya) tezliyinin artmasına səbəb ola bilər ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın).

Qan təzyiqi, ürək döyüntüsü, qanda şəkərin miqdarı və qanda kalium səviyyəsinə klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsirlər müşahidə edilməmişdir. Ketokonazol ilə eyni vaxtda istifadəsi salmeterolun yarımxaricəmə dövrünü artırmamış və ya təkrar dozada salmeterolun toplanmasını artırmamışdır. Salmeterol ilə müalicənin faydaları sistem əlavə təsirlərin artma riskindən artıq olmazsa, ketokonazolun eyni vaxtda istifadəsindən qaçınmaq lazımdır. Digər güclü CYP3A4 inhibitorları (məsələn, itrakonazol, telitromisin, ritonavir) ilə oxşar qarşılıqlı təsir riskinin olması ehtimalı var.

Orta dərəcəli CYP3A4 inhibitorları

15 sağlam subyektdə 6 gün ərzində eritromisin (gündə üç dəfə 500 mq peroral yolla) və salmeterolun (gündə iki dəfə 50 mkq inhalyasiya yolu ilə) birgə qəbulu salmeterola məruz qalmada kiçik, lakin statistik cəhətdən əhəmiyyətli artımla nəticələnmişdir (C_{max} 1.4 dəfə və AUC 1.2 dəfə). Eritromisinin eyni vaxtda istifadəsi ciddi əlavə təsirlərlə müşayiət edilməmişdir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik kateqoriyası: C

Doğum potensialı olan qadınlar / Kontrasepsiya

Respiliv-D-nin doğuşa nəzarət üsullarına təsir edib-etmədiyi barədə məlumat yoxdur.

Hamiləlik

Hamilə qadınlar haqqında geniş məlumatlar (1000-dən çox hamiləlik nəticəsi) salmeterol və flutikazon propionatın malformativ və ya feto/neonatal toksikliyinə olmadığını göstərir. Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlarda β_2 -adrenoreseptor aqonistlərinin və qlükokortikosteroidlərin qəbulundan sonra reproduktiv toksiklik müşahidə edilmişdir.

Ana üçün ehtimal edilən fayda döl üçün mümkün riskdən artıq olduğu hallarda Respiliv-D hamilə qadınlara təyin edilə bilər.

Hamilə qadınların müalicəsində astmaya adekvat nəzarəti saxlamaq üçün lazım olan flutikazon propionatın ən aşağı effektiv dozası istifadə edilməlidir.

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar hamiləliyə və/və ya embrional/döl inkişafına və/və ya doğuşa və/və ya doğuşdan sonrakı inkişafa təsir baxımından kifayət deyil. İnsanlar üçün potensial risk məlum deyil.

Respiliv-D zərurət olmadıqca hamiləlik dövründə istifadə edilməməlidir (şərtlər göstərilməlidir).

Laktasiya

Salmeterol və flutikazon propionatın/metabolitlərinin ana südünə keçib-keçməməsi məlum deyil.

Tədqiqatlar göstərir ki, salmeterol və flutikazon propionat və onların metabolitləri laktasiya zamanı siçovulların südünə xaric olur.

Ana südü ilə qidalanan yenidoğulmuşlar və körpələr üçün risk istisna edilə bilməz. Laktasiyanın dayandırılması və ya Respiliv-D terapiyasının dayandırılması qərarı uşaq üçün laktasiyanın faydası və müalicənin qadın üçün faydası nəzərə alınmaqla qəbul edilməlidir.

Fertillik

İnsanlarda fertilliklə bağlı məlumatlar yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar flutikazon propionat və salmeterolun kişi və qadın fertilliyinə təsirinin olmadığını göstərmişdir.

Nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Respiliv-D-nin nəqliyyat vasitələrini və potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə heç bir təsiri yoxdur və ya təsiri əhəmiyyətsiz dərəcədədir.

İstifadə qaydası və dozası

Respiliv-D, yalnız inhalyasiya yolu ilə istifadə olunur.

Xəstələrə bildirmək lazımdır ki, simptomlar olmasa belə, Respiliv-D optimal fayda əldə etmək üçün gündəlik istifadə edilməlidir.

Xəstələr mütəmadi olaraq həkim tərəfindən yenidən qiymətləndirilməlidir ki, onların qəbul etdikləri Respiliv-D-nin təsiri optimal olaraq qalsın və yalnız həkim məsləhəti əsasında dəyişdirilsin.

Dozası:

Astma

Böyüklər və 12 yaşdan yuxarı yeniyetmələr:

- Gündə iki dəfə bir inhalyasiya 50 mkq salmeterol və 100 mkq flutikazon propionat.
- Gündə iki dəfə bir inhalyasiya 50 mkq salmeterol və 250 mkq flutikazon propionat.
- Gündə iki dəfə bir inhalyasiya 50 mkq salmeterol və 500 mkq flutikazon propionat.

Doza simptomlara effektiv nəzarətin təmin olunduğu ən aşağı dozaya qədər titrlənməlidir. Gündə iki dəfə verilən kombinasiyanın ən aşağı dozası ilə simptomlara nəzarət təmin edildikdə, növbəti addım tək şəkildə inhalyasiya edilmiş kortikosteroid sınaqması ola bilər.

Alternativ olaraq, uzunmüddətli təsir göstərən β_2 -aqonistə ehtiyacı olan xəstələrdə həkimin rəyinə əsasən xəstəliyə nəzarəti saxlamaq üçün uyğun olduğu halda doza gündə bir dəfəyə titrlənə bilər. Əgər xəstədə gecə simptomları müşahidə olunursa, gündə bir dəfə qəbul edilən doza axşam, gündüz simptomları olduqda isə səhər verilməlidir.

Astmaya sürətli nəzarətin vacib olduğu orta dərəcəli davamlı astma zamanı (gündəlik simptomları olan xəstələr, gündəlik təcili yardım dərmanlarının istifadəsi və orta-ağır hava axını məhdudlaşan xəstələr) böyüklər və ya yeniyetmələrdə ilkin baxım müalicəsi kimi Respiliv-D-nin qısamüddətli sınağı nəzərdən keçirilə bilər. Bu hallarda tövsiyə olunan ilkin doza gündə iki dəfə 1 inhalyasiya 50 mkq salmeterol və 100 mkq flutikazon propionatdan ibarətdir. Astmaya nəzarət əldə edildikdən sonra müalicəyə yenidən baxılmalı və xəstələrin tək inhalyasiya edilmiş kortikosteroid qəbul edib-etməməsi məsələsi nəzərdən keçirilməlidir. Müalicənin pilləli şəkildə azaldılması dövründə xəstələrin müntəzəm müayinəsi vacibdir.

Şiddətlik meyarlarından biri və ya ikisi olmadıqda ilkin baxım terapiyası kimi istifadə edilən inhalyasiya edilmiş flutikazon propionatla müqayisədə fayda aydın şəkildə müşahidə edilməmişdir. Ümumiyyətlə, inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlər əksər xəstələr üçün birinci sıra müalicə olaraq qalır. Respiliv-D yüngül astmanın ilkin müalicəsi üçün nəzərdə tutulmayıb. Respiliv-D böyüklər və ağır astması olan uşaqlar üçün uyğun deyil; Ağır astma zamanı hər hansı stabil birləşmədən istifadə etməzdən əvvəl inhalyasiya edilmiş kortikosteroidin müvafiq dozasını təyin etmək tövsiyə olunur.

4 yaşdan böyük uşaqlar

Gündə iki dəfə 1 inhalyasiya 50 mkq salmeterol və 100 mkq flutikazon propionat.

Ağciyərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX)

Böyüklər:

Gündə iki dəfə 1 inhalyasiya 50 mkq salmeterol və 500 mkq flutikazon propionat.

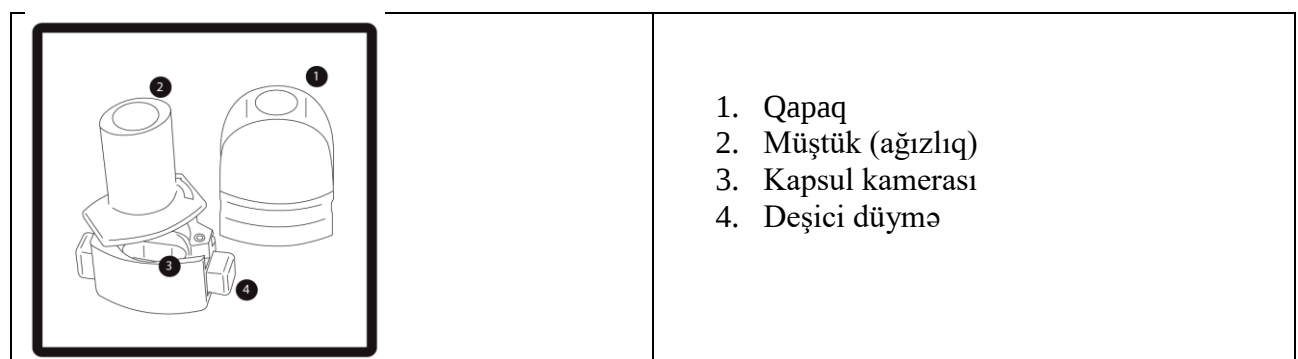
İstifadə qaydası

Respiliv-D, yalnız inhalyasiya yolu ilə istifadə olunur.

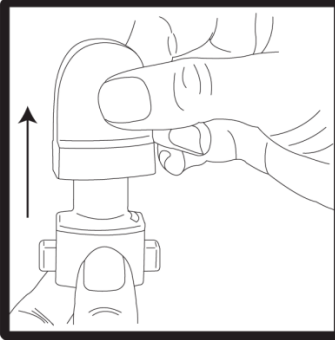
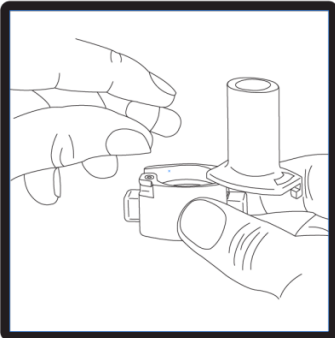
İnhalyasiya hər gün, günün eyni vaxtında, inhalyasiya cihazı vasitəsilə edilməlidir.

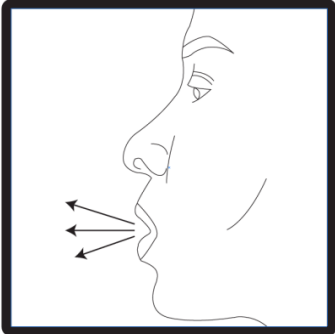
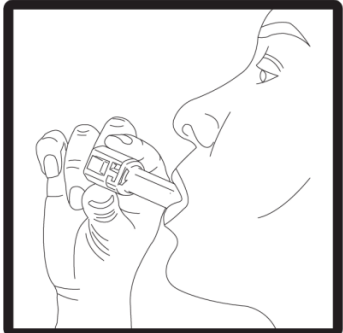
İnhalyatorun qapağı açıldıqdan sonra müştük ağza yerləşdirilir və dodaqlar bağlanır. Doza inhalyasiya edildikdən sonra cihazın qapağı yenidən bağlanır.

İnhalyatorun hissələri



İnhalyatordan istifadə qaydası

		1. Qapağı çıxarın
		2. Cihazın aşağı hissəsini möhkəm tutaraq, müştükü ox istiqamətində çevirərək açın.
		3. Kapsulu istifadə etməzdən əvvəl qablaşdırmadan çıxarın. Cihazın altındakı kapsul formalı kameraya bir kapsul qoyun.
		4. Müştüyü bağlamaq üçün onu çevirin.
		5. İnhalatoru müştüyü yuxarı olmaqla tutun və qıraq düymələri YALNIZ 1 DƏFƏ eyni vaxtda basın. Kapsul deşildikdən sonra düymələri buraxın. Qeyd: Bu prosedur zamanı kapsul parçalana bilər və inhalyasiya zamanı kiçik jelatin kapsul hissəcikləri ağız və boğaza daxil olması ehtimalı var. Jelatin parçaları zərərsizdir və udulduqdan sonra həzm olunur. İstifadədən dərhal əvvəl kapsulun qablaşdırılmasını açmaq və kapsulu deşmək üçün yan düymələri yalnız bir dəfə basmaq kapsulun parçalanma riskini minimuma endirir (3-cü addıma baxın).

	6. Mümkün qədər yavaş və dərindən nəfəs verin.
	7. Müştüyü ağzınıza qoyun və başınızı bir az geri əyin. Dodaqlarınızı müştüyün ətrafında möhkəm bağlayın və bacardığınız qədər tez və dərindən nəfəs alın. Toz dağıldıqca, siz onun kamerasında fırlanan kapsulun yaratdığı "vızıltı" səsinə eşidəcəksiniz. Əgər siz bu səsi eşitməmisinizsə, kapsulun kamerasında ilişmə ehtimal ola bilər. Bu halda, cihazı açın və kamerasında hərəkət etdirərək kapsulu boşaldın. Kapsulu boşaltmaq üçün düymələri bir neçə dəfə basmayın.
8. Vızıldayan səsi eşitdikdən sonra cihazı ağzınızdan çıxararkən narahatlıq hiss etmədən nəfəsinizi mümkün qədər uzun müddət saxlayın. Sonra normal nəfəs almağa davam edin. Cihazı açın və kapsulda toz olub olmadığını yoxlayın. Kapsulda hər hansı bir toz qalırsa, 6, 7 və 8-ci addımları təkrarlayın.	
9. İstifadədən sonra boş kapsulu atın və müştüyü bağlayın.	

İnhalyatorun təmizlənməsi

Toz qalıqlarını təmizləmək üçün müştük və kapsul kamerası QURU, təmiz parça ilə silinməlidir. Bu məqsədlə təmiz yumşaq bir fırça da istifadə edilə bilər.

Kapsullar həddindən artıq yüksək temperaturlara məruz qalmamalıdır.

Respiliv-D kapsullarında yalnız az miqdarda toz var və buna görə də yalnız qismən doldurulur.

Xüsusi pasiyent qrupları haqqında əlavə məlumat

Böyrək çatışmazlığı

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə dozanın tənzimlənməsinə ehtiyac yoxdur.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə salmeterol/flutikazonun istifadəsi ilə bağlı məlumat yoxdur.

Pediatriya

Uşaqların qəbul edə biləcəyi maksimum flutikazon propionat dozası gündə iki dəfə 100 mq-dır.

4 yaşdan kiçik uşaqlarda istifadəsinə dair heç bir məlumat yoxdur.

Yaşlılar

Doza tənzimlənməsi tələb olunmur.

Əlavə təsirləri

Respiliv-D-nin tərkibində salmeterol və flutikazon propionat olduğundan, birləşmələrin hər biri ilə əlaqəli əlavə təsirlərin növü və şiddəti gözlənilə bilər. İki maddənin eyni vaxtda qəbulundan sonra digər əlavə təsirlərin baş verməsi halları müşahidə edilməmişdir.

Salmeterol/flutikazon propionatla əlaqəli yaranan əlavə təsirlər sistem orqan sinfinə və rastgəlmə tezliyinə görə aşağıda qeyd edilmişdir.

Rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimidir:

çox tez-tez ($\geq 1/10$), tez-tez ($\geq 1/100$ -dən $<1/10$ -a qədər), bəzən ($\geq 1/1000$ -dən $<1/100$ -ə qədər), nadir hallarda ($\geq 1/10,000$ -dən $<1/1000$ -ə qədər), çox nadir hallarda ($<1/10,000$) və məlum deyil (əldə olan məlumatlara əsasən rast gəlmə tezliyini müəyyən etmək mümkün olmamışdır).

Rastgəlmə tezlikləri klinik tədqiqat məlumatlarına əsaslanır. Plaseboda yaranmış mənfi hallar nəzərə alınmamışdır.

İnfeksiya və invaziyalar

Tez-tez: ağız boşluğunda və boğazda kandidoz, pnevmoniya ^{1,3,5} (AXOX xəstələrində), bronxit^{1,3}

Nadir hallarda: qida borusunun kandidozu

İmmun sisteminin pozğunluqları

Qeyd edilmiş təzahürlərlə yüksək həssaslıq reaksiyaları:

Bəzən: dərinin həssaslıq reaksiyaları

Nadir hallarda: angioödem (əsasən üz və orofarinqeal ödem), respirator simptomlar (bronxospazm), anafilaktik şok daxil olmaqla anafilaktik reaksiyalar

Endokrin sistemin pozğunluqları

Nadir⁴ hallarda: Kuşinq sindromu, Kuşinqə xas olan xüsusiyyətlər, adrenal supressiya, uşaqlarda və yeniyetmələrdə boyatma geriliyi, sümük mineral qatılığının azalması

Metabolizm və qidalanmada baş verən pozğunluqlar

Tez-tez: hipokaliemiya³

Bəzən: hiperqlikemiya⁴

Psixi pozğunluqlar

Bəzən: həyəcan, yuxu pozğunluqları

Çox nadir hallarda: hiperaktivlik və qıcıqlanma da daxil olmaqla (əsasən uşaqlarda) davranış pozğunluqları

Məlum deyil: depressiya, aqressiya (əsasən uşaqlarda)

Sinir sisteminin pozğunluqları

Çox tez-tez: baş ağrısı¹

Bəzən: tremor

Görmə orqanında yaranan pozğunluqlar

Bəzən: katarakt

Nadir hallarda: qlaukoma⁴

Məlum deyil: bulanıq görmə⁴

Ürək-damar sisteminin pozğunluqları

Bəzən: taxikardiya, palpitasiya, atrial fibrillyasiya, stenokardiya (*angina pectoris*)

Nadir hallarda: ürək aritmiyaları (superventrikulyar taxikardiya və ekstrasistolalar daxil olmaqla)

Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və mediastinal orqanların pozğunluqları

Çox tez-tez: nazofaringit^{2,3}

Tez-tez: boğazda qıcıqlanma, səsin batması/disfoniya, sinusit^{1,3}

Nadir hallarda: paradoksal bronxospazm⁴

Dəri və dərialtı toxumanın pozğunluqları

Tez-tez: əzilmələr^{1,3}

Skelet-əzələ sistemi və birləşdirici toxumanın pozğunluqları

Tez-tez: əzələdə qıcolmalar, travmatik qırıqlar^{1,3}, artralgiya, mialgiya

¹ Plaseboda tez-tez bildirilir

² Plaseboda çox tez-tez bildirilir

³ AXOX tədqiqatında 3 il ərzində bildirilmişdir

⁴ “Xüsusi göstərişlər” bölməsinə baxın

⁵ “Farmakodinamikası” bölməsinə baxın

Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri

β2-aqonist müalicəsinin tremor, palpitasiya və baş ağrısı kimi farmakoloji əlavə təsirləri bildirilmişdir, lakin bu təsirlər müvəqqəti xarakter daşıyır və müntəzəm müalicə ilə azalır.

Digər inhalyasiya terapiyasında olduğu kimi, dozadan sonra xırıltı və nəfəs darlığının dərhal artması ilə paradoksal bronxospazm baş verə bilər. Paradoksal bronxospazm sürətli təsir göstərən bronxodilatatorlarla dərhal müalicə edilməlidir, Respiriv-D -in istifadəsi dərhal dayandırılmalı, xəstənin vəziyyəti qiymətləndirilməli və zəruri hallarda alternativ terapiya təyin edilməlidir.

Flutikazon propionat maddəsinə görə bəzi xəstələrdə ağızda və boğazda, nadir hallarda qida borusunda batıqlıq və kandidoz baş verə bilər. Məhsuldan istifadə etdikdən sonra ağız su ilə yaxalanması və/və ya dişlərin fırçalanması ilə həm səsdə batıqlığı, həm də ağız və boğaz kandidozunun yaranma tezliyini aradan qaldırıla bilər. Simptomatik olaraq ağız və boğaz kandidozu Respiliv-D qəbuluna davam edərkən yerli göbələk əleyhinə terapiya ilə müalicə edilə bilər.

Pediatriya

Respiliv-D-nin 12 yaşdan kiçik uşaqlarda istifadəsi üçün uyğun deyil ("İstifadə qaydası və dozası" bölməsinə baxın). Mümkün sistem təsirlərə Kuşinq sindromu, Kuşinqə xas olan əlamətlər, adrenal supressiya və uşaqlarda və yeniyetmələrdə boyatma ləngiməsi daxildir ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın). Uşaqlarda hiperaktivlik və əsəbilik də daxil olmaqla narahatlıq, yuxu pozğunluğu və davranış dəyişiklikləri də müşahidə oluna bilər.

Doza həddinin aşılması

Respiliv-D-nin doza həddinin aşılması ilə bağlı klinik sınaqlarda heç bir məlumat yoxdur, lakin hər iki dərman maddəsinin doza həddinin aşılmasına dair məlumatlar aşağıda verilmişdir.

Salmeterolun doza həddinin aşılmasının əlamətləri və simptomlarına başgicəllənmə, sistolik qan təzyiqinin artması, titrəmə, baş ağrısı və taxikardiya aiddir. Dərman vasitəsinin β -aqonist maddəsinin doza həddinin aşılması səbəbindən Respiliv-D-nin qəbulu dayandırılmalıdır, müvafiq olaraq əvəzedici steroid terapiyanın təmin edilməsi nəzərdən keçirilməlidir. Bundan əlavə, hipokaliemiya baş verə bilər və buna görə də serumda kalium səviyyəsinə nəzarət edilməlidir. Kaliumun səviyyəsinin bərpası nəzərə alınmalıdır.

Kəskin hallarda: Flutikazon propionatın tövsiyə ediləndən artıq dozada kəskin inhalyasiyası adrenal funksiyanın müvəqqəti supresiyasına səbəb ola bilər. Böyrəküstü vəzin funksiyası bir neçə gün ərzində bərpa olunduğu üçün (plazmada kortizol səviyyəsinin ölçülməsiylə təsdiqlənir) bu halın təcili tədbirlərə ehtiyacı yoxdur.

Inhalyasiya edilmiş flutikazon propionatın xroniki şəkildə doza həddinin aşılması halları: Adrenal ehtiyata nəzarət edilməlidir; sistem kortikosteroid ilə müalicə tələb oluna bilər. Xəstənin vəziyyəti stabilləşdikdə müalicə tövsiyə olunan dozada inhalyasiya edilmiş kortikosteroidlə davam etdirilməlidir.

Həm kəskin, həm də xroniki olaraq flutikazon propionatın doza həddinin aşılması hallarında salmeterol və flutikazon propionatın sabit dozalı kombinasi müalicəsi simptomlara nəzarət üçün uyğun dozada davam etdirilməlidir.

Buraxılış forması

10 kapsul OPA-Alü-PVX-Alü blisterlərdə. 6 blister birdəfəlik istifadə üçün plastik toz inhalyator və içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən aşağı otaq temperaturunda və rütubətdən qorunan və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Deva Holding A.Ş., Türkiyə.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi, Karaağaç Mah.,

Atatürk Cad. No: 32 Kapaklı, Tekirdağ, Türkiyə.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

Deva Holding A.Ş., Türkiye.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No.: 1,
34303 Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.