

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İPRALEV 20/50 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

İpratropium bromür monohidrat*	20,877 mcg
Levosalbutamol sülfat**	60,241 mcg

*20 mcg İpratropium Bromür'e eşdeğer

**50 mcg Levosalbutamol'e eşdeğer

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İnhalasyon İçin Sprey

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İPRALEV,

- Kronik bronşit ve amfizem dahil olmak üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım gibi reversibl obstrüktif hava yolu hastalığı olan yetişkinlerde, adölesanlarda ve çocuklarda (6 yaş ve üzeri) bronkospazmın önlenmesinde veya tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İPRALEV, sadece oral inhalasyon yolu ile uygulanır.

Erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar:

Önerilen doz günde 4 kez 2 inhalasyondur.

Bu doz ihtiyaca göre, 24 saat içerisinde en çok 12 inhalasyon sınırına kadar arttırılabilir. Günde 12 inhalasyon geçilmemelidir.

Çocuklar:

6-12 yaş: Genellikle günde 3 kez 2 inhalasyon

Spreyin doğru kullanıldığından emin olmak için, uygulama yetişkin bir bireyin gözetiminde yapılmalıdır.

Önerilen doz aşılmamalıdır.

Eğer tedavi anlamlı iyileşme sağlamıyorsa, hastanın durumu kötüleşiyorsa veya tedaviye yanıt azalmışsa, tıbbi yardım alınmalıdır. Akut dispne veya hızlı bir şekilde kötüleşen dispne (nefes alıp vermede zorluk) olduğu takdirde hemen doktora danışılmalıdır.

Çocuklar ve elleri kuvvetsiz hastalar inhaleleri iki işaret parmağı inhalelerin tepesinde, iki başparmağı ağız parçasının altında olacak şekilde iki elleri ile birlikte tutabilirler.

İnhaleler cihazı uygun bir hava odacığı ile kullanılabilir. İnhaleler cihazının uygun bir hava odacığı ile birlikte kullanılması nefes alma ile (inspirasyon) aerosol uygulamasının aynı anda olmasında (senkronizasyonunda) zorluk yaşayan hastalar (örneğin; çocuklar) için yardımcı olabilir.

Uygulama şekli:

İPRALEV, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon spreynin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

İnhalasyon sırasında hastalar tercihen oturmalı veya ayakta durmalıdır. İnhalasyon spreyi dik konumda kullanım için tasarlanmıştır.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İPRALEV içeriğindeki ipratropiumun böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik özel bir doz önerisi bulunmamaktadır. İPRALEV içeriğindeki levosalbutamol böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek doz uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

İPRALEV içeriğindeki ipratropiumun ve levosalbutamolün karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik özel bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanım için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden dolayı geriatrik popülasyonda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve renal fonksiyonunun izlenmesi yararlı olabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

İPRALEV, ipratropium bromüre, atropin veya türevlerine, levosalbutamole, rasemik salbutamole veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İpratropium bromür

HFA-134a (taşıyıcı, hidrofloroalkan 134 a) içeren bir spreyl ilk kez kullanılırken, bazı hastalar CFC-içeren (taşıyıcı, kloroflorokarbon) spreyl formülasyonundan tadının biraz daha farklı

olduğunu fark edebilirler. Hastalar bir formülasyondan diğerine geçirilirken bu konuda bilgilendirilmelidirler. Hastalara ayrıca formülasyonların hangi açıdan bakılırsa bakılsın değiştirilebilir olduğunun gösterildiği ve tattaki bu farklılığının yeni formülasyonun güvenilirliği veya etkinliği bakımından sonuçlar oluşturmadığı anlatılmalıdır.

İpratropium bromür uygulamasından sonra ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, orofaringeal ödem ve anafilaksi vakaları olarak beliren ani aşırı duyarlık reaksiyonları meydana gelmiştir.

İPRALEV, dar-açılı glokomu olan veya dar-açılı glokom gelişimine karşı eğilimi olan, ya da prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal hareket bozukluklarına daha yatkın olabileceğinden, diğer antikolinergikler gibi ipratropium bromür bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İpratropium bromürün tek başına veya adrenerjik beta₂ agonist ile birlikte kombinasyon olarak kullanılması sırasında göze temas etmesi sonucunda, oküler komplikasyonların (midriyazis, göz içi basıncında artış, dar açılı glokom, göz ağrısı) geliştiğini bildiren izole vakalar vardır. Hastalara İPRALEV'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Gözlerin İPRALEV içindeki aerosol ile kazara temas etmemesi için hastalar uyarılmalıdır. İnhaler ağızlık aracılığı ile uygulandığı ve el ile kontrol edildiği için, gözün areosol ile teması sınırlıdır. Duyarlı bireylerde akut dar açılı glokomun önlenmesinde antiglokom tedavi etkilidir. Glokoma karşı duyarlılık gösterebilecek hastalar, gözlerini korumaları konusunda özel olarak uyarılmalıdır.

Konjunktivada konjesyon ve korneada ödem sonucu gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomlar herhangi bir kombinasyon şeklinde gelişirse, miyotik damlalar ile tedaviye başlanmalı ve hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır.

Hastalar ipratropium bromür ile tedaviye başlarken ipratropium bromürün etki başlangıcının inhale sempatomimetik bronkodilatörlerden daha yavaş olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Diğer inhaler tedavilerde olduğu gibi, inhalasyon dozunun uygulanmasından sonra hırıltılı solumada ani bir artış ile birlikte inhalasyondan kaynaklanan bronkokonstriksiyon meydana gelebilir. Eğer İPRALEV dozundan sonra bronkokonstriksiyon oluşursa, hemen hızlı etkili bir inhale bronkodilatör uygulanmalıdır. Bu gibi durumlarda İPRALEV tedavisi derhal sonlandırılması ve eğer gerekli ise alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Levosalbutamol

Paradoksikal Bronkospazm

Levosalbutamol, diğer inhale beta-adrenerjik agonistler gibi yaşamı tehdit edebilecek paradoksikal bronkospazma neden olabilir. Eğer paradoksikal bronkospazm meydana gelirse levosalbutamol hemen bırakılmalıdır ve alternatif tedavi başlatılmalıdır. Yeni bir inhale

formülasyon ilk kullanımında paradoksikal bronkospazma neden olabileceğinden, bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Astımın kötüleşmesi

Astım birkaç saatlik periyottan sonra akut olarak veya birkaç gün veya daha uzun zaman sonra kronik olarak kötüleşebilir. Eğer hastalar her zamankinden daha fazla levosalbutamol dozuna ihtiyaç duyuyorsa bu durum astımın destabilizasyonun göstergesi olabilir. Böyle durumlarda kortikosteroid gibi antiinflamatuvar tedavi ihtiyaçları gözden geçirilerek, hasta ve tedavi planının yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

Tek başına beta-adrenerjik agonist kullanılması çoğu hastada astım kontrolünde yeterli olmayabilir. Tedavi rejimine antiinflamatuvar ilaçların (örn. kortikosteroidler) eklenmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Diğer beta-adrenerjik agonistler gibi levosalbutamol, bazı hastalarda kalp atışında, kan basıncında değişim gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere neden olabilir. Bu gibi etkiler levosalbutamolün önerilen dozlarda uygulanmasından sonra yaygın olmamasına rağmen, meydana geldiği takdirde, ilacın kullanılmasına devam edilmemesi gerekebilir. Ek olarak beta-agonistlerin T-dalgası düzleşmesi, QTc aralığının uzaması, ve ST segment depresyonu gibi elektrokardiyogram değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik olarak önemi bilinmemektedir. Bu nedenle, levosalbutamol gibi tüm semptomimetik aminler, kardiyovasküler rahatsızlığı, özellikle koroner yetmezliği, kardiyak ritim bozukluğu, konvülsif hastalığı, hipertansiyonu, hipertiroidizmi, diyabeti olan ve semptomimetik aminlere genellikle duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında klinik olarak anlamlı değişimler belirli hastalarda görülmüştür ve herhangi bir beta-adrenerjik bronkodilatörün kullanımından sonra bazı hastalarda meydana gelmesi olasıdır.

Önerilen dozun aşımı

Astımlı hastalarda inhale semptomimetik ilaçların aşırı kullanımıyla ilişkili olarak ölümler bildirilmiştir. Esas ölüm sebebi bilinmemekle birlikte şiddetli akut astım krizlerinin gelişmesini takiben kardiyak arrest (kalp durması) ve sonrasında gelişen hipoksiden şüphelenilmektedir.

Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek olarak bildirilen ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, anafilaksi ve orofaringeal ödem olgularıyla görüldüğü üzere, rasemik albuterol uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Levosalbutamol kullanırken ani aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenen hastaların klinik değerlendirmesinde aşırı duyarlılık potansiyeli dikkate alınmalıdır.

Yüksek doz kullanımı

Yüksek dozlarda intravenöz rasemik salbutamolün mevcut diyabet ve ketoasidozu şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Diğer beta adrenerjik agonist ilaç tedavileri ile olduğu gibi

levosalbutamol bazı hastalarda, muhtemelen intraselüler şant (geçit) oluşturarak hipokalemiye neden olabilir. İntraselüler şant oluşumu advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu azalma genellikle geçicidir, potasyum ilavesi gerektirmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İpratropium bromür

İpratropium bromürün beta-adrenerjikler ve ksantin preparatları ile birlikte kullanımı bronkodilatör etkiyi artırabilir.

Levosalbutamol

Kısa süreli etki gösteren diğer sempatomimetik aerosol bronkodilatörler veya epinefrin İPRALEV ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Eğer farklı adrenerjik ilaçlar herhangi bir yolla uygulanacaksa, istenmeyen kardiyovasküler etkilerden kaçınmak için dikkatli olunmalıdır.

Beta-Blokör İlaçlar

Beta-adrenerjik reseptörü bloke eden ilaçlar, levosalbutamol gibi beta adrenerjik ilaçların pulmoner etkilerini engellemekle birlikte astımlı hastalarda şiddetli bronkospazma neden olabilirler. Bu yüzden, astımlı hastalar normal şartlarda beta-blokörlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte astımlı hastalarda bazı durumlarda (örneğin miyokart enfarktüsü sonrası profilaksi gibi) beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımına alternatif olarak kabul edilebilecek seçenekler olmayabilir. Bu gibi durumlarda dikkatli kullanma koşuluyla, kardiyoselektif beta-blokör kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

Diüretikler

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (loop veya tiazid diüretikleri gibi) uygulanmasından sonra oluşan EKG değişiklikleri ve/veya hipokalemi özellikle beta-agonistlerin önerilen dozları aşıldığında akut olarak kötüleşebilir. Bu etkilerin klinik önemi bilinmemesine rağmen, potasyum tutucu olmayan diüretikler ile beta agonistlerin birlikte kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir.

Digoksin

10 gün boyunca digoksin almış sağlıklı gönüllü bireylere sırasıyla tek doz intravenöz ve oral rasemik salbutamol uygulamasından sonra serum digoksin seviyelerinde ortalama %16-22 oranında düşüşler meydana gelmiştir. Levosalbutamol ve digoksin alan obstrüktif solunum yolu hastalığına sahip hastalar için bu bulguların klinik önemi belirsizdir. Yine de digoksin ve levosalbutamol almakta olan hastalarda serum digoksin seviyeleri değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri veya Trisiklik Antidepresanlar

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda veya bu tür ilaçların kullanımının bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde İPRALEV

kullanımında son derece dikkatli olunmalıdır, çünkü İPRALEV'in içeriğindeki levosalbutamolün vasküler sistem üzerindeki etkileri güçlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Klinik öncesi çalışmalar ipratropium bromürün insanlar için önerilen dozlardan oldukça yüksek dozlarda inhalasyonunu veya intranazal uygulamasını takiben embriyotoksik veya teratojenik etkilere neden olmadığını göstermiştir.

Levosalbutamolün hamilelerde kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda İPRALEV kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İpratropiumun ve levosalbutamolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İpratropium bromürün inhalasyon yoluyla uygulandığında, bebekte önemli düzeylere ulaşabilme olasılığı çok uzaktır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da İPRALEV tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve İPRALEV tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Gebe ve emziren sıçanlara ve tavşanlara HFA-134a'nın uygulandığı çalışmalar, herhangi bir zararının olmadığını göstermiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda rasemik salbutamol sülfatla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında, 50 mg/kg/gün dozlarına kadar oral rasemik salbutamol sülfat dozlarının fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İPRALEV'in araç ve makine kullanımı üzerine etkilerinin gösterildiği çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, hastalar İPRALEV ile tedavi sırasında sersemlik, göz merceğinin farklı uzaklıklara uyum bozukluğu, gözbebeğinin genişlemesi, bulanık görme gibi istenmeyen etkilerin meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer bahsedilen etkiler meydana gelirse, araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İpratropium bromür

Aşağıda listelenmiş istenmeyen etkilerin birçoğu ipratropium bromürün antikolinerjik özellikleridir. Diğer tüm inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, ipratropium bromür tedavisi ile de lokal tahriş meydana gelebilir. Tanımlanan advers ilaç reaksiyonları klinik çalışmalardan ve ilacın onaylanmasından sonra farmakovijilans verilerinden elde edilmiştir.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, boğaz tahrişi, öksürük, ağız kuruluğu, gastrointestinal hareket bozuklukları (konstipasyon, diyare, kusma dahil), mide bulantısı, sersemlik olmuştur.

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem (dil, dudak, yüzde anjiyoödem), anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, midriyazis¹, intraoküler basınç artışı¹, glokom¹, göz ağrısı¹, haleli görme, konjunktival hiperemi, korneal ödem

Seyrek: Göz merceğinin farklı uzaklıklara uyum bozukluğu

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, supraventriküler taşikardi

Seyrek: Atrial fibrilasyon, kalp atımının hızlanması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Boğaz tahrişi, öksürük

Yaygın olmayan: Bronkospazm, paradoksikal bronkospazm², laringospazm, farenjiyal ödem, boğaz kuruluğu

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu, mide bulantısı, gastrointestinal hareket bozukluğu,

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon, kusma, stomatit

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, prurit

Seyrek: Ürtiker

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu³

¹ Oküler komplikasyonlar ipratropium bromürün tek başına veya adrenerjik beta₂ agonist ile birlikte kombinasyon olarak kullanılması sırasında göze temas etmesi sonucunda bildirilmiştir.

² Diğer inhaler tedavilerde olduğu gibi, inhalasyon dozunun uygulanmasından sonra hırıltılı solunumda ani bir artış ile birlikte inhalasyondan kaynaklanan bronkokonstriksiyon meydana gelebilir. Eğer İPRALEV dozundan sonra bronkokonstriksiyon oluşursa, hemen hızlı etkili bir inhale bronkodilatör uygulanmalıdır. Bu gibi durumlarda İPRALEV ile tedavi derhal sonlandırılmalı ve eğer gerekli ise alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

³ Daha önceden idrar yolu tıkanıklığının mevcut olduğu hastalarda idrar retansiyon riski artabilir.

Levosalbutamol

Astımlı yetişkinlerde ve adölesanlarda (n=748) levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolünün kullanımına bağlı advers olay bilgisi, gerçekleştirilen 8 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü 2 çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA) ile 180 mcg rasemik salbutamol HFA-inhaleri ve HFA- 134a plasebo inhaleri karşılaştırılmıştır. HFA- 134a plasebo inhalerinden daha sık gözlenen ve levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen advers olaylar ağrı, baş dönmesi, astım, faranjit ve rinit olmuştur.

Yetişkinlerde

Bu çalışmada gözlenen advers olaylar, görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ağrı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Astım, faranjit, rinit

Levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü alan yetişkin ve ergen hastaların en az 2'si tarafından bildirilen ve insidansı %2'den az olan, HFA-134a plasebo inhaleleri alanlardan daha fazla oranda gözlenen advers olaylar kist, grip sendromu, viral enfeksiyon, konstipasyon, gastroenterit, miyalji, hipertansiyon, epistaksis, akciğer rahatsızlığı, akne, uçuk, konjunktivit, kulak ağrısı, dismenore, hematüri ve vajinal moniliyasis'dir. Bu çalışmalarda anlamlı ölçüde laboratuvar anormallikleri gözlemlenmemiştir.

Çocuklarda

Çocuklarda (4-11 yaş arası astımlı 150 çocuk) levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolünün kullanımına bağlı advers olay bilgisi, gerçekleştirilen 4 haftalık, randomize çift-kör çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA), 180 mcg rasemik salbutamol HFA-inhaleleri ve HFA-134a plasebo inhaleleri uygulanmıştır. HFA-134a plasebo inhalelerinden daha sık gözlenen ve levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen advers olaylar kazara yaralanma, kusma, bronşit ve faranjit olmuştur.

Bu çalışmada gözlenen advers olaylar, görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Kazara yaralanma

Sindirim sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kusma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Bronşit, faranjit

Sistemik beta-adrenerjik istenmeyen etkilerin insidansı (örneğin titreme, sinirlilik) sıklığı düşük ve plasebo dahil tüm tedavi grupları ile karşılaştırılabilir olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimler

Klinik çalışmalarda bildirilen advers olaylara ek olarak, aşağıdaki advers olaylar pazarlama sonrası gözlenmiştir. Bu olaylar ciddiyetlerine, bildirilme sıklıklarına ya da muhtemel beta-aracılı mekanizmalarına göre seçilmiştir: anjiyoödem, anafilaksi, aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller dahil), astım, göğüs ağrısı, artan öksürük, nefes darlığı, bulantı, sinirlilik, döküntü, taşikardi, titreme, ürtiker. Bu olayların sıklık tahminleri bildirilmemiştir çünkü olaylar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan spontan olarak bildirilmiştir.

Levosalbutamol diğer sempatomimetik ilaçlar gibi hipertansiyona, anjinaya, vertigoya, santral sinir sistemi uyarılmasına, uykusuzluğa, baş ağrısına ve orofarinksin kurummasına ya da irritasyonuna sebep olabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İpratropium bromür

Doz aşımına özgü hiçbir semptom ile karşılaşılmamıştır. İpratropium bromürün geniş terapötik aralığı ve lokal olarak uygulandığı göz önüne alındığında, hiçbir ciddi antikolinerjik semptom beklenmemektedir. Diğer antikolinerjiklerde olduğu gibi ağız kuruluğu, gözde akomodasyon bozuklukları (göz merceğinin farklı uzaklıklara uyum bozukluğu) ve kalp hızında artış gibi minör sistemik antikolinerjik aktivite belirtileri meydana gelebilir.

Levosalbutamol

Beta-adrenerjik reseptörlerin aşırı dozda kullanımı sonucu beklenen semptomlar beta-adrenerjik reseptörlerin aşırı uyarılması ve/veya “İstenmeyen etkiler” başlığı altında yer alan semptomların herhangi birinin meydana gelmesi veya alevlenmesidir: örneğin, nöbetler, anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, dakikada 200’e kadar kalp atım hızı ile taşikardi, düzensiz kalp atışı, sinirlilik hali, baş ağrısı, titreme, ağız kuruluğu, kalp çarpıntısı, mide bulantısı, baş dönmesi, halsizlik, kırgınlık ve uykusuzluk. Aynı zamanda hipokalemi de meydana gelebilir. Diğer tüm sempatomimetik ilaçlarda olduğu gibi, aşırı levosalbutamolün kullanımı kalp durmasına ve ölüme neden olabilir.

Tedavi, uygun semptomatik tedavi ile birlikte levosalbutamolün bırakılmasını gerektirebilir. Kardiyoselektif beta-reseptör blokörlerin kullanımı düşünülebilir, fakat bu tür bir ilacın bronkospazm yaratma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Diyalizin, levosalbutamolün doz aşımı tedavisinde yararlı olup olmayacağına dair yeterli kanıt yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grubu: Antikolinerjikler [İpratropium bromür], Selektif Beta-2-Adrenoreseptör Agonistleri [Levosalbutamol]

ATC kodu: R03AL02

İpratropium bromür

Yetişkin astım ve KOAH hastalarının, astımlı çocukların katılmış oldukları, HFA formülasyonunun ve CFC formülasyonunun karşılaştırıldığı 3 ay tedavi süresine varan çalışmalarda her iki formülasyonun da terapötik olarak eşit etkinlik sağladığı gösterilmiştir.

İpratropium bromür, antikolinergik (parasempatolitik) özellikleri olan bir kuaterner amonyum bileşiğidir. Klinik öncesi çalışmalarda, vagus sinirinden salıverilen transmitter ajan olan asetilkolinin etkilerini antagonize ederek, bu sinir aracılığıyla gerçekleşen refleksleri inhibe eden bir bileşik olarak görünmüştür. Antikolinergikler, bronş düz kaslarındaki muskarinik reseptörler ile asetilkolinin etkileşiminden kaynaklanan hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışı engeller. Ca^{++} salınımı, IP3 (inositol trifosfat) ile DAG (diacylglycerol)'den oluşan ikinci mesajcı sistem aracılığı ile gerçekleşir.

İpratropium bromür inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, bronş düz kaslarında uygulama yerine özgü lokal ilaç konsantrasyonunun ortaya çıkardığı bir antikolinergik etkidir ve sistemik ilaç konsantrasyonuna bağlı değildir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astıma bağlı reversibl bronkospazmı olan hastalara ölçülü doz inhaleleri ile uygulama yapılan klinik çalışmalarda, akciğer fonksiyonunda 15 dakika içerisinde anlamlı iyileşmeler oluşmuş (%15 ya da daha fazla FEV₁ artışları), bu iyileşme 1-2 saat içerisinde doruğa ulaşmış ve yaklaşık 4 saat kadar kalıcı olmuştur.

Klinik öncesi ve klinik veriler ipratropium bromürün hava yolu mukus sekresyonu, mukosiliyer klerens ya da gaz alış-veriş üzerine zararlı bir etkisi olmadığını ileri sürmektedir.

İpratropiumun astıma bağlı akut bronkospazm tedavisindeki bronkodilatör etkisi, erişkinlerde ve 6 yaşından büyük çocuklarda yürütülen çalışmalar ile gösterilmiştir. İpratropium bu çalışmaların çoğunluğunda, inhale bir beta₂-agonist ile kombine halde uygulanmıştır.

Levosalbutamol

Levosalbutamol, adenosin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenosin monofosfata dönüşümünü katalizleyen bir enzim olan hücre içi adenil siklaz aktivitesinde artışa yol açıcı etkisi olan oldukça seçici bir beta₂ adrenerejik-agonisttir. Solunum yolu düz kasları üzerindeki beta₂ adrenerejik-reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklazın aktivasyonuna ve cAMP'nin hücre içi konsantrasyonunda artışa yol açar. cAMP'deki artış protein kinaz A miyozin aktivasyonu ile ilişkilidir. Protein kinaz A miyozin fosforilasyonunu inhibe eder ve hücre içi iyonik kalsiyum konsantrasyonlarını düşürür, bu da kas gevşemesiyle sonuçlanır. Levosalbutamol trakeden terminal bronşiyollere kadar tüm solunum yolu düz kaslarını gevşetir. Artan cAMP konsantrasyonları ayrıca solunum yollarında mast hücrelerinden mediyatörlerin salınımının engellenmesiyle de ilişkilidir. Levosalbutamol solunum yolunu gevşetmek için spazmojen bağımsız olarak fonksiyonel antagonist olarak etki gösterir, böylece tüm bronkokonstriktör

maruziyete karşı koruyucu olur. Beta₂ adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kaslar üzerinde etkili reseptörler olarak tanımlanmakla birlikte, veriler insan kalbinde %10-50'si beta₂ adrenerjik reseptörler olan beta-reseptörler olduğunu göstermektedir. Ancak bu reseptörlerin kesin fonksiyonu kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, tüm beta adrenerjik agonist ilaçlar bazı hastalarda nabız atış hızında, kan basıncında, semptomlarda ve/veya elektrokardiyogramda değişim gibi anlamlı kardiyovasküler etkilere sebep olabilirler. Bu bilgiler ışığında kardiyovasküler fonksiyonlar bakımından dikkatli olunarak ilaç kullanılmalıdır.

Levosalbutamol tartarat HFA inhalasyon aerosolün etkinliği ve güvenirliliği yaşları 12-81 arasında değişen 748 yetişkin ve adolesan astım hastasında 8 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü 2 çalışmada değerlendirilmiştir. 2 çalışmada levosalbutamol tartarat HFA inhalasyon aerosolü (403 hasta), HFA- 134a plasebo inhaleleri (166 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg salbutamol HFA-inhaleleri (179 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) değerleri, 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolünün (iki inhalasyon) plaseboya göre FEV₁'de anlamlı oranda daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. İkinci çalışmadan elde edilen sonuçlar birinci çalışmanın sonuçları ile benzer olmuştur.

Levosalbutamol tartarat HFA inhalasyon aerosolünün etkinliği ve güvenliliği yaşları 4-11 arasında değişen 150 pediyatrik astım hastasında 4 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü (45 mcg×2) (76 hasta), HFA- 134a plasebo inhaleleri (35 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg salbutamol HFA-inhaleleri (39 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ölçümleri, 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolünün plaseboya göre FEV₁'de anlamlı oranda daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar yetişkinlerle gerçekleştirilen etkinlik bulgularıyla tutarlı olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

İpratropium bromür

İpratropium bromürün terapötik etkisi, solunum yollarındaki lokal etkisiyle meydana gelir. Bronkodilasyon süreci ve sistemik farmakokinetiği paralel olarak çalışmaz.

İnhalasyonu takiben formülasyona, cihaza, inhalasyon tekniğine bağlı olarak dozun %10 ile %30 arasındaki bir bölümü akciğerde tutulur. Dozun büyük bir bölümü yutulur ve gastrointestinal kanala geçer. Akciğerlere ulaşan doz, hızlı bir şekilde dolaşıma katılır (dakikalar içinde).

Ana bileşiğin toplam renal atılımı (0-24 saat) intravenöz olarak uygulanan dozun yaklaşık olarak %46'sı, oral dozun %1'inden daha azı ve inhale dozun yaklaşık olarak %3-13'ü arasındadır. Bu verilere dayanarak, ipratropium bromürün oral ve inhale dozlarının total sistemik biyoyararlanımlarının sırasıyla %2 ve %7-28 olduğu tahmin edilmektedir.

İpratropium bromür dozunun yutulan bölümü, sistemik maruziyete anlamlı bir katkı sağlamaz.

Levosalbutamol

Üç büyük çalışmadan 4-81 yaşları arasındaki 632 astım hastasının (R)-salbutamol plazma konsantrasyonları kullanılarak bir popülasyon farmakokinetiği modeli geliştirilmiştir. 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü veya ölçülü doz inhaleleri ile 180 mcg rasemik salbutamol alan adölesan/yetişkin ve pediyatrik hastalarda (R)-salbutamol için popülasyon farmakokinetiği modelinden elde edilmiş farmakokinetik parametreler Tablo 1’de verilmiştir.

Bu farmakokinetik parametreler, verilen rasemik salbutamolün karşılaştırılabilir dozu ile karşılaştırıldığında (R)-salbutamole maruziyetin levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü uygulanan pediyatrik hastalarda %30-%32 ve yetişkinlerde %13-16 oranında daha düşük olduğunu göstermektedir. Yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında, 90 mcg levosalbutamol verilen pediyatrik hastalarda (R)-salbutamol maruziyeti %17 oranında daha düşük olmuştur.

Tablo 1. Ortalama Model-Hesaplı (R)-Salbutamol Farmakokinetik Parametreleri

Çalışma popülasyonu	Parametre	Tedavi	
		Levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü	Ölçülü doz inhaleleri ile rasemik albuterol
Adölesan/Yetişkin Hastalar (≥12 yaş)	C _{maks} (ng/mL)	0.199	0.238
	T _{maks} (sa)	0.54	0.53
	EAA ₍₀₋₆₎ (ng·sa/mL)	0.695	0.798
Pediyatrik hastalar (4-11 yaş)	C _{maks} (ng/mL)	0.163	0.238
	T _{maks} (sa)	0.76	0.78
	EAA ₍₀₋₆₎ (ng·sa/mL)	0.579	0.828

Dağılım:

İpratropium bromür

İlaç plazma proteinlerine minimal oranda bağlanır (%20’den az). İpratropium iyonu molekülün kuvaterner amonyum yapısına uygun olarak, kan-beyin bariyerini geçmez.

Levosalbutamol

Veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

İpratropium bromür

İpratropiumun ortalama total klerensi 2,3 L/dak ve renal klerensi 0,9 L/dak’dır. İntravenöz uygulamanın ardından dozun yaklaşık olarak % 60’ı temel olarak konjugasyon ile (%40) metabolize olur. Bunun yanı sıra inhalasyonun ardından sistemik olarak mevcut dozun yaklaşık olarak %77’si ester hidrolizi (%41) ve konjugasyon (%36) ile metabolize olur.

Levosalbutamol

Yayınlanan literatürlerdeki mevcut bilgiler, insanlarda salbutamol enantiyomerlerinin metabolizmasından sorumlu primer enzimin SULT1A3 (sülfotransferaz) olduğunu ileri sürmektedir. Rasemik salbutamol oral organik kömür uygulamasından sonra inhalasyon yoluyla veya intravenöz olarak uygulandığında (R)- ve (S)-salbutamol enantiyomerlerinin konsantrasyon zaman eğrileri altındaki alan arasında 3-4 katlık bir fark meydana gelmiştir, (S)-salbutamol konsantrasyonları devamlı olarak daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, organik kömür ön tedavisi olmadan, ya oral ya da inhalasyon uygulaması sonrasında farklılıklar 8-24 kat olmuştur. Bu durum (R)-salbutamolün muhtemelen SULT1A3 tarafından gastrointestinal yoldan metabolize olduğunu ileri sürmektedir.

Eliminasyon:

İpratropium bromür

İpratropium bromürün ya HFA 134a formülasyonu ya da CFC formülasyonu ile inhalasyonunun ardından 24 saat içerisindeki toplam renal atılımı sırasıyla yaklaşık olarak %12 ve %10'dur.

Atılım denge çalışmasında ilaca bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve tüm metabolitleri içerir) toplam renal atılımı (6 gün) intravenöz uygulamanın ardından %72,1, oral uygulamanın ardından %9,3 ve inhalasyonun ardından %3,2 olarak hesaplanmıştır. Dışkı ile atılan total radyoaktivite intravenöz uygulamanın ardından %6,3, oral uygulamanın ardından %88,5 ve inhalasyonun ardından %69,4'tür. İntravenöz uygulamanın ardından ilaç ile ilişkili radyoaktivitenin atılımına bakıldığında, temel atılımın böbrekler aracılığıyla olduğu görülmektedir. İlaça bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve metabolitler) eliminasyon yarılanma ömrü 3,2 saattir. Temel üriner metabolitler muskarinik reseptörlere zayıf bağlanırlar ve etkisiz olarak kabul edilebilirler.

Levosalbutamol

Salbutamol enantiyomerlerinin eliminasyonunun primer yolu böbrekler aracılığıyla (%80-100) ya ana bileşik ya da primer metabolit olarak olmaktadır. İlacın %20'sinden daha azı dışkıda saptanabilmektedir. Rasemik salbutamolün intravenöz uygulamasını takiben (R)-salbutamol fraksiyon dozunun %25'i ve %46'sı değişmemiş (R)-salbutamol olarak idrarla atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İpratropium bromür

Veri mevcut değildir.

Levosalbutamol

Levosalbutamol, 0.31-0.63 mg nebulize doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İpratropium bromür

Veri mevcut değildir.

Levosalbutamol

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin levosalbutamol tartarat'ın farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin rasemik salbutamolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi kreatinin klerensi 7-53 mL/dak olan 5 kişide değerlendirilmiştir ve sonuçlar, sağlıklı gönüllü bireylerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Böbrek hastalığının yarı-ömür üzerinde etkisi olmamakla birlikte, rasemik salbutamol klerensinde %67 oranında bir düşüş meydana gelmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalara levosalbutamolün yüksek dozları uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İpratropium bromür

İpratropium bromürün toksisitesi, şu çalışma tipleriyle kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır: oral, intravenöz, subkutan, intranazal ve/veya inhalasyon yolları ile akut, subkronik ve kronik toksisite, karsinojenite, üreme toksisitesi ve mutajenisite. Bu toksisite çalışmalarına dayanarak, sistemik antikolinergik yan etki olasılığı şu sırayla azalır: intravenöz > subkutan > oral > inhalasyon > intranazal.

Klinik öncesi çalışmalarda, ipratropium bromürün iyi tolere edildiği bulunmuştur. Sıçan ve farelerde yapılan iki yıllık karsinojenite çalışmaları, intranazal ipratropium için önerilen maksimum günlük insan dozunun yaklaşık 1.200 katına kadar dozlarda hiçbir karsinojenik aktivite göstermemiştir. Çeşitli mutajenisite testlerinin sonuçları negatiftir.

İpratropium bromürün fertilite, embriyo-fetotoksikite ve peri-postnatal gelişme üzerindeki muhtemel etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, fareler, sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yürütülmüştür.

Yüksek oral doz düzeyleri, yani sıçanlarda 1000 mg/kg/gün ve tavşanlarda 125 mg/kg/gün, her iki türde de maternotoksik bulunmuştur. Sıçanlarda ise aynı zamanda fetal ağırlıkta azalma ile birlikte embriyo-fetotoksikite de görülmüştür. Tedaviye bağlı malformasyon gözlenmemiştir.

Ölçülü doz aerosolün, teknik olarak mümkün en yüksek inhalasyon dozları (sıçanlarda 1,5 mg/kg/gün (insan eşdeğer dozu 0,24 mg/kg/gün) ve tavşanlarda 1,8 mg/kg/gün (insan eşdeğer dozu 0,576 mg/kg/gün), üreme üzerinde hiçbir advers etki göstermemiştir. Bu dozlar, 2 mg veya 0,04 mg/kg (50 kg'lık vücut ağırlığına dayanır)'lık önerilen maksimum günlük insan dozunun (MRHDD) 6 ve 14 katıdır.

Levosalbutamol

Sprague-Dawley sıçanlarıyla gerçekleştirilen 2 yıllık çalışmada ≥ 2 mg/kg/gün diyetsetel dozlarda rasemik salbutamol sülfat, mezovaryum benign düz kas tümörlerinin (leiomyom) insidansında doza bağılı olarak anlamlı ölçüde artışa neden olmuştur (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 30 katı ve mg/m² temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 15 katı). Başka bir çalışmada bu etkinin selektif olmayan beta adrenerjik antagonist olan propranolol ile birlikte uygulanması ile engellendiği gösterilmiştir. CD-1 farelerinde gerçekleştirilen 18 aylık bir çalışmada 500 mg/kg/gün diyetsetel dozlarına kadar olan rasemik salbutamol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 3800 katı ve mg/m² temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1800 katı). Golden hamsteriyle gerçekleştirilen 22 aylık bir çalışmada 50 mg/kg/gün diyetsetel dozlarına kadar olan rasemik salbutamol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 500 katı ve mg/m² temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 240 katı). Levosalbutamol HCl'nin Ames testinde veya CHO/HPRT Memeli İleri Gen Mutasyon Testi'nde mutajenik olmadığı gösterilmiştir. Levosalbutamol HCl, fare kemik iliğinde in vivo mikronükleus testinde klastojenik olmamıştır. Rasemik salbutamol sülfat, CHO hücre kültürlerinde in vitro kromozomal aberasyon testinde negatif bulunmuştur. Sıçanlarda rasemik salbutamol sülfatla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında 50 mg/kg/gün dozlarına kadar olan oral rasemik salbutamol sülfat dozlarının fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 750 katı). Rasemik salbutamol sülfatın farelerde ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Deri altı yoluyla rasemik salbutamol sülfat verilen CD-1 fareleriyle yapılmış bir çalışmada 0.25 mg/kg/gün dozda 111 fetüsün 5'inde (%4,5) (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 2 katı) 2.5 mg/kg/gün dozda 108 fetusun 10'unda (%9,3) yarık damak oluşumu gösterilmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 20 katı). İlaç deri altı yoluyla 0.025 mg/kg/gün dozda uygulandığı zaman yarık damak oluşumunu indüklememiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozundan daha düşük). Yarık damak oluşumu 2.5 mg/kg/gün dozda isoproterenol (pozitif kontrol) ile deri altı yoluyla tedavi edilen 72 fetüsün 22'sinde (%30,5) de meydana gelmiştir. Stride Dutch tavşanlarıyla yürütölen bir üreme çalışmasında 50 mg/kg/gün oral rasemik salbutamol sülfat dozu ile tedavi sonrasında 19 tavşanın 7'sinin (%37) kafatasında konjenital çatlaklık gözlenmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1500 katı). Radyoaktif olarak işaretleilmiş rasemik salbutamol sülfat uygulanan hamile sıçanlarda ilaç ile ilişkili maddenin maternal sirkülasyondan fetüse transfer edildiği gösterilmiştir. Rasemik salbutamolün pazarlanma süreci boyunca rasemik salbutamol ile tedavi gören hastaların çocuklarında nadir olarak yarık damak ve

uzuv kusurları dahil çeşitli konjenital anomaliler bildirilmiştir. Annelerden bazıları hamilelikleri boyunca çoklu ilaç tedavisi alıyordu. Rasemik salbutamol kullanımı ve konjenital anomaliler arasında ilişki kanıtlanmamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

HFA134a

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün ışığından ve donmaktan koruyunuz. Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İPRALEV 20/50 mcg İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol 200 dozluk aerosol tüplerde karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

243/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

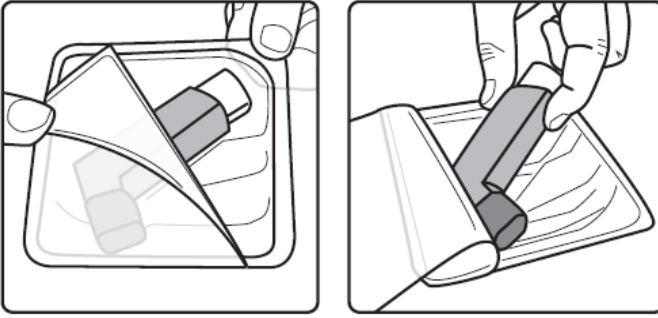
10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon spreynin kullanım talimatı

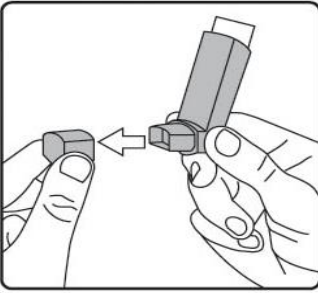
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon için aerosol, güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon için aerosölü kullanmadan önce şekilde gösterildiği gibi ambalajından çıkarınız.



İnhalasyon spreynin test edilmesi:



İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon spreyni iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon spreynin tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. İnhalasyon spreyi her sıkımdan önce sallanmalıdır.

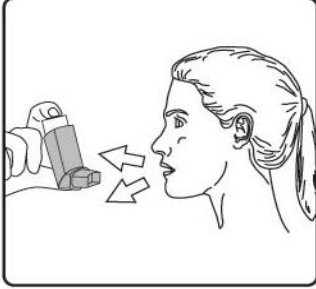
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süredir kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreyinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

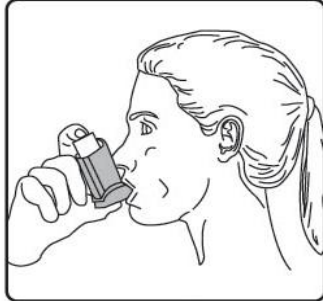
1. İlk resimde gösterildiğı gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon spreyinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



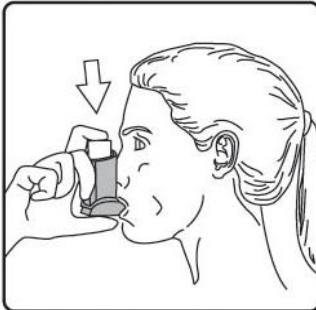
3. İnhalasyon spreyinizi baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



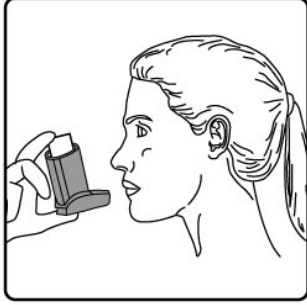
4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



5. Ağızınızdan yavaş ve derin nefes alınız ve aynı anda bir puf doz boşaltmak için inhalasyon spreyinizin üst kısmına basınız.



6. Nefesinizi birkaç saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağzınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreyinizin üst kısmından çekiniz.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 2-6. basamakları tekrarlayınız.
8. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 4, 5 ve 6. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon spreyini etkin hale getirmeden hemen önce mümkün olduğunca yavaş bir şekilde nefes almaya başlaması önemlidir. Hastalar aynanın önünde ilk birkaç uygulama için pratik yapmalıdırlar. Eğer hastalar inhalasyon spreyinin üstünden veya ağızlarının yanından buhar geldiğini görürse, 2. basamaktan itibaren uygulamaya tekrar başlamalıdırlar.

Inhalasyon spreyinin temizlenmesi

Inhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağınızı çıkarınız.
2. Tüpü plastik gövdeden çıkarmayınız.
3. Kuru bir bez veya kumaş ile ağızlığın içini ve dışını ve plastik gövdeyi siliniz.
4. Ağızlık kapağını doğru bir şekilde yerleştiriniz. Kapağı yerleştirmek için çok fazla güç uygulamayınız ve kapak yerine tam oturacaktır.