

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İPRAVENT 20 / 100 mcg inhalasyon için aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İpratropium Bromür Monohidrat*	21 mcg
Salbutamol Sülfat**	120,0 mcg

*20 mcg ipratropium bromür'e eşdeğer

**100 mcg salbutamol'e eşdeğer

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için aerosol

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İPRAVENT; birden fazla bronkodilatöre gerek duyulan hastalarda, obstrüktif havayolu hastalıklarına eşlik eden geri dönüşümlü bronkospazmın tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler (yaşlı hastalar dahil) ve 12 yaşın üzerindeki adolesanlarda aşağıdaki dozlar önerilmektedir:

Günde dört kez iki inhalasyon.

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

Uygulama şekli:

İPRAVENT, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

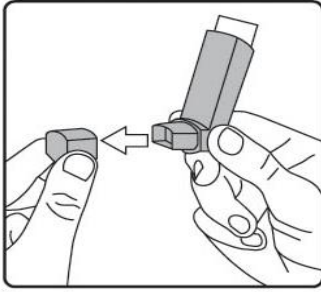
İnhalasyon spreynin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

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

İnhalasyon spreynin doğru kullanımı için aşağıda verilen kuralları dikkatle izleyiniz.

İnhalasyon spreynin kullanım talimatı

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.

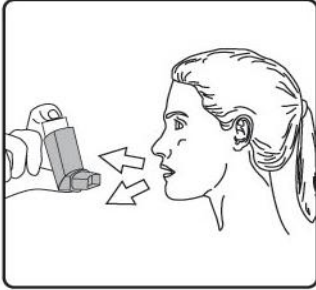
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süredir kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreynizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

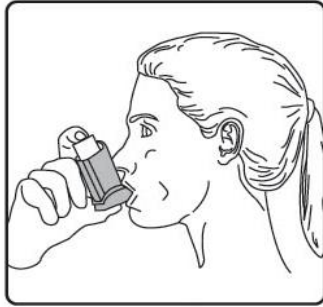
1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon spreynizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



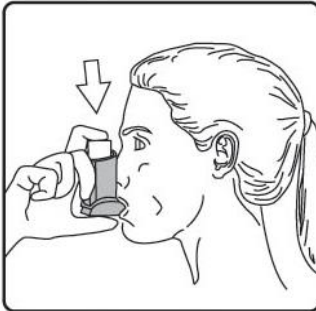
3. İnhalasyon spreyinizi baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



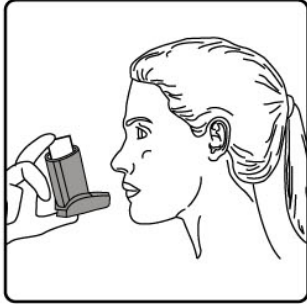
4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



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



6. Nefesinizi yaklaşık 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağzınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreyinizin üst kısmından çekiniz. Sonra yavaşça ağzınızdan nefes veriniz. İnhalerin içine nefes vermekten kaçınınız.



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.

İnhalasyon spreyinin temizlenmesi

İnhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağını 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: İPRAVENT karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: On iki yaşın altındaki çocuklarda bilgilerin yetersiz olması nedeniyle, İPRAVENT pediyatrik hastalarda endike değildir.

Geriatrik popülasyon: İPRAVENT yaşlı kişilerde yukarıda verilen dozlarda kullanılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

İPRAVENT, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İlacın bileşenlerinden herhangi birine, atropine veya türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlar,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati,
- Taşiaritmi

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece inhalasyon içindir.

İPRAVENT uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir; bu şekilde nadiren ürtiker, anjiyoödem, döküntüler, bronkospazm ve orofarenjiyal ödem vakaları görülmüştür. Bu gibi durumlarda uygun anti-alerjik ajanlar kullanılmalı ve gerekirse genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Aerosol şeklindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile kombine halde göze kaçtığında, oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında artış, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole vakalar vardır.

Konjonktivada 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.

Hastalara İPRAVENT'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Gözlerin İPRAVENT ile temas etmemesi için dikkatli olunmalıdır.

Glokoma karşı predispozisyon gösterebilecek hastalar, gözlerini korumaları konusunda özel olarak uyarılmalıdır.

İPRAVENT aşağıdaki durumlarda, özellikle önerilenden daha yüksek dozların uygulanması söz konusu olduğunda, yalnızca dikkatli bir risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır:

- Yeterince kontrol altında olmayan diabetes mellitus,
- Yakınlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü,
- Şiddetli organik kalp veya damar hastalıkları,
- Hipertiroidizm,
- Feokromositoma,
- Dar açılı glokom riski,
- Prostat hipertrofisi,
- Mesane boynu obstrüksiyonu.
- Myastenia gravis.

Pazarlama sonrası verilerde ve yayınlanmış literatürde ender olgular şeklinde, salbutamol ile ilişkili miyokard iskemisi verileri bulunmaktadır. Solunum hastalığı için salbutamol almakta olan ve altta yatan şiddetli kalp hastalığı (örn. iskemik kalp hastalığı, taşiaritmi ya da şiddetli kalp yetmezliği) bulunan hastalar, göğüs ağrısı ya da kalp hastalığında ağırlaşmaya ilişkin başka semptomlar ortaya çıktığında doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bunlar solunum ya da kalp kaynaklı olabilir.

Beta₂-agonist tedavisi, potansiyel olarak ağır bir hipokalemi ile sonuçlanabilir. Şiddetli havayolu obstrüksiyonunda özellikle dikkatli olunması önerilmektedir, çünkü bu etki ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler ile eşzamanlı tedavi sonucunda potansiyalize olabilir. Ayrıca hipoksi, hipokaleminin kalp ritmi üzerindeki etkilerini şiddetlendirebilir (özellikle digoksin almakta olan hastalarda). Bu türlü durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozukluklarına daha yatkın olabilirler.

Akut, hızla kötüleşen dispne (solunum zorluğu) durumunda hemen bir doktora danışılması gereklidir. Bu nokta hastalara belirtilmelidir. Hastalar ayrıca, alınan yanıtta azalma belirgin hale geldiğinde doktora başvurmaları gerektiği konusunda da uyarılmalıdır.

Semptomların kontrol altına alınabilmesi için önerilenden daha yüksek İPRAVENT dozlarına ihtiyaç duyuluyorsa, hastanın tedavi planı bir doktor tarafından yeniden gözden geçirilmelidir.

İPRAVENT'in uterus kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alınmalıdır.

Gebeliğin son trimesterinde olan hastalar, bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır.

İPRAVENT kullanımı, klinik dışı madde kötüye kullanımı için yapılan testlerde, örn. atletik performansın yükseltilmesi (doping) kapsamında, salbutamol için pozitif sonuçlara yol açabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ksantin türevlerinin, diğer beta-adrenerjiklerin ve antikolinergiklerin birlikte uygulanması yan etkileri arttırabilir.

Beta-agonistlerin indüklediği hipokalemi, ksantin türevleri, kortikosteroidler ve diüretikler ile yapılan eş-zamanlı tedavi ile artabilir. Bu durum özellikle şiddetli havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Hipokalemi, digoksin verilen hastalarda aritmilere karşı duyarlılığı arttırabilir. Bu gibi durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Beta-blokörler ile birlikte eş-zamanlı uygulama esnasında, bronkodilatör etkide potansiyel olarak ciddi bir azalma ortaya çıkabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda beta-adrenerjik agonistler dikkatle uygulanmalıdır, çünkü beta-adrenerjik agonistlerin aktiviteleri artabilir.

Halotan, trikloroetilen ve enfluran gibi halojenli hidrokarbon anestetiklerinin inhalasyonu, beta-agonistlerin kardiyovasküler etkilerine karşı duyarlılığı arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: C (ipratropium bromür: B; salbutamol sülfat: C)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi: İPRAVENT'in insanlarda gebelik sırasındaki güvenliği belirlenmemiştir. Gebelik sırasında ve özellikle ilk üç ay içerisinde, gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili olağan önlemlere uyulmalıdır. İPRAVENT gebelikte sadece fetüs ve anne üzerinde dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapılarak kullanılmalıdır. Ayrıca gebeliğin üçüncü trimesterinde özel bir dikkat gereklidir. İPRAVENT'in uterus kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alınmalıdır (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi: Salbutamol sülfat ve ipratropium bromür muhtemelen süte geçerler ve bunların yeni doğan üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Yağda erimeyen kuaterner bazlar anne sütüne geçmekle birlikte ipratropium bromürün, özellikle de inhalasyon yoluyla alındığında, bebekte önemli düzeylere ulaşabilme olasılığı uzaktır. Bebeğini emziren bir anneye İPRAVENT verilirken dikkatli olunması gerekir. İPRAVENT kullanmanın yararları, yenidoğan üzerindeki olası tehlikelere karşı tartılmalı ve beklenen yarar yenidoğan üzerindeki herhangi olası bir riske üstün gelmediği sürece kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite: İPRAVENT ile insan fertilitesi üzerindeki etkisi konusunda çalışma yürütülmemiştir. İpratropium bromür ve salbutamol ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda fertilité üzerinde advers etki görülmemiştir (Bkz. Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır. Ancak hastalar, İPRAVENT tedavisi sırasında baş dönmesi, akomodasyon bozukluğu, midriyazis ve bulanık görme gibi istenmeyen etkiler geçirebilecekleri konusunda uyarılmalıdır. Eğer hastalarda yukarıda sözü edilen yan etkiler ortaya çıkarsa, araba kullanma ya da makine işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenen istenmeyen etkilerin birçoğu İPRAVENT'in antikolinergik ve beta₂-sempatomimetik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, İPRAVENT lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalarda ve ilacın onay sonrası kullanım dönemindeki farmakovijilans çalışmalarında elde edilen verilerden tanımlanmıştır.

Klinik araştırmalarda en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, boğazda irritasyon, öksürük, ağız kuruluğu, gastrointestinal motilite bozuklukları (konstipasyon, diyare ve kusma dahil), bulantı ve baş dönmesi olmuştur.

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anaflaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık, dil, dudaklar ve yüzde anjiyoödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Seyrek: Mental bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tremor

Göz hastalıkları

Seyrek: Akomodasyon bozukluğu, kornea ödemi, glokom,¹ göz ağrısı,¹ göz içi basıncında artış,¹ midriyazis,¹ bulanık görme, konjonktivada hiperemi, haleler görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi

Seyrek: Aritmi, atriyal fibrilasyon, miyokard iskemisi, supraventriküler taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Öksürük, disfoni, boğazda irritasyon

Seyrek: Bronkospazm, paradoksal bronkospazm,² boğaz kuruluğu, laringospazm, farenjiyal ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, bulantı

Seyrek: Gastrointestinal motilite bozukluğu (örn. diyare, konstipasyon, kusma), ağızda ödem, stomatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları

Seyrek: Hiperhidroz, döküntü, ürtiker, pruritus

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda zayıflık, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Seyrek: Asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Sistolik kan basıncında yükselme

Seyrek: Diyastolik kan basıncında düşme

¹ Oküler komplikasyonlar aerosol şeklindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile birlikte göze kaçtığında bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

² İnhalasyon yoluyla kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi, doz uygulamasından sonra hırıltılı solumada ani artış ve soluk darlığıyla kendisini gösteren paradoksal bronkospazm oluşabilir.

Paradoksal bronkospazm çabuk etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. İPRAVENT'e hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

³ İdrar retansiyonu riski, öncesinden üriner çıkış obstrüksiyonu bulunan hastalarda artabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Doz aşımının oluşturduğu etkilerin öncelikle salbutamol ile bağıntılı olması beklenmektedir.

Doz aşımında beklenen semptomlar, aşırı beta-adrenerjik uyarının yol açtığı semptomlardır; en belirgin olanları taşikardi, palpitasyon, tremor, hipertansiyon, hipokalemi, nabız basıncının genişlemesi, anjinal ağrı, aritmiler ve yüz-boyun bölgesinde kızarıklıktır.

İpratropium bromür doz aşımının beklenen semptomları (ağız kuruluğu, görsel akomodasyon bozuklukları gibi), sahip olduğu geniş terapötik aralık ve topikal uygulama nedeniyle hafif ve geçici niteliktedir.

Tedavi:

Sedatifler ve trankilizanlar verilir; ağır vakalarda yoğun bakım uygulanır. Serum potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Beta-reseptör blokörleri, tercihen beta₁-selektif olanları, spesifik antidotlar olarak uygundur; ancak, bronşiyal obstrüksiyonda muhtemel bir artış dikkate alınmalıdır ve doz, bronşiyal astımı olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjikler ve diğer obstrüktif havayolu hastalıkları ilaçları

ATC kodu: R03AK04

İpratropium bromür, antikolinergik (parasempatolitik) özellikleri olan bir kuaterner amonyum bileşiktir. Klinik öncesi çalışmalarda, vagus sinirinden salıverilen asetilkolinin etkilerini antagonize ederek, bu sinir aracılığıyla gerçekleşen refleksleri inhibe etmiştir. Antikolinergikler, asetilkolinin bronş düz kaslarındaki M3 muskarinik reseptörlerle etkileşimi sonucu meydana gelen hücre içi siklik guanozin monofosfat (s-GMP) artışlarını önlerler.

İpratropium bromür inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak lokal ve akciğere özgüdür ve sistemik bir etki değildir.

Salbutamol sülfat, hava yollarındaki düz kaslara etki ederek, gevşemelerine yol açan bir beta₂-adrenerjik ajandır. Salbutamol, trakeadan terminal bronşiyollere kadar olan bütün düz kasları gevşetir ve bronkokonstriksiyona yol açan tüm etkilere karşı korunma sağlar.

İPRAVENT, ipratropium bromür ile salbutamol sülfatın eşzamanlı olarak saliverilmesi sonucu akciğerdeki muskarinik ve beta₂-adrenerjik reseptörlerin her ikisi üzerinden etki oluşturur ve sonuç olarak her bir ajan ile elde edilenden daha üstün bir bronkodilatasyon elde edilmesini sağlar.

Geri dönüşümlü bronkospazmı olan hastalar üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarda ipratropium bromür/salbutamol sülfat kombinasyonunun, her iki bileşeninden daha büyük bir bronkodilatör etkiye sahip olduğu ve istenmeyen etkilerde herhangi bir artışın bulunmadığı ortaya konulmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

İpratropium bromür:

Emilim:

İpratropium bromür, oral inhalasyondan sonra çok çabuk absorbe olur. İnhalasyondan sonraki sistemik biyoyararlanım, inhale edilen dozun %10'undan daha düşüktür.

Dağılım ve Biyotransformasyon:

İpratropium bromür, kan-beyin bariyerini geçmez. Terminal eliminasyon fazındaki yarılanma ömrü, intravenöz uygulamadan sonra belirlendiği üzere, 1.6 saat civarındadır.

Eliminasyon:

İpratropium bromür, intravenöz uygulamadan sonra alınan dozun %46'sı oranında böbrekler yoluyla atılır. İlaç ve metabolitlerinin eliminasyon yarılanma ömrü, radyoaktif işaretleme ile belirlendiği şekliyle 3.6 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Salbutamol sülfat:

Emilim:

Salbutamol sülfat, oral uygulama sonrasında gerek inhalasyonla gerekse gastrointestinal kanal yoluyla hızla ve tamamen emilir.

Dağılım ve Biyotransformasyon:

Plazma doruk salbutamol konsantrasyonları uygulamayı izleyen üç saat içerisinde elde edilir. Salbutamol kan-beyin bariyerini geçer ve burada plazma konsantrasyonunun %5'i civarında bir konsantrasyona ulaşır.

Eliminasyon:

İlaç 24 saat sonra, değişmemiş olarak idrarla vücuttan atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 4 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

İpratropium bromür ve salbutamol sülfatın birlikte nebülize edilmelerinin, her iki bileşen için de sistemik emilimi potansiyalize etmediği ve bu nedenle ipratropium bromür/salbutamol sülfat kombinasyonunun aditif aktivitesinin, inhalasyon sonrasında akciğer üzerindeki kombine lokal etkiye bağlı olduğu gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İpratropium bromür/salbutamol sülfat kombinasyonunun tek inhalasyon şeklinde uygulama sonrasındaki akut toksisitesi, sıçanlarda ve köpeklerde incelenmiştir. Teknik olarak incelenmesi mümkün en yüksek dozlara kadar (sıçan: 887/5397 mikrogram/kg vücut ağırlığı [ipratropium bromür/salbutamol], köpek: 165/862 mikrogram/kg vücut ağırlığı [ipratropium bromür/salbutamol]) sistemik toksik etki belirtisi bulunmamaktaydı ve bileşik lokal olarak iyi tolere edildi. Tekil maddeler için intravenöz uygulama sonrasında yaklaşık LD50 değerlerinin, ipratropium bromürün test edildiği türlere bağlı olarak (fare, sıçan, köpek), ipratropium bromür için 12 ile 20 mg/kg ve salbutamol için 60 ile 70 mg/kg vücut ağırlığı arasında olduğu hesaplanmıştır.

İpratropium bromür ve salbutamol kombinasyonu ile sırasıyla sıçanlar ve köpeklerde, 13 haftalık iki inhalasyon toksisitesi çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmalarda, kalbin hedef organ olduğu ortaya çıkmıştır. 31.3/183.4 ile 375.5/2188.4 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün ipratropium bromür/salbutamol dozlarında, sıçanların kalp ağırlıklarında doza bağlı olmayan bir artış gözlemlendi, ancak bu saptanabilir herhangi bir histopatolojik değişiklik ile birlikte değildi. Köpeklerde 32.3/197.6 ile 129.2/790.4 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün ipratropium bromür/salbutamol dozları, kalp hızlarını hafifçe arttırdı ve daha yüksek dozlarda, sol ventrikül papiller kaslarında, bazen mineralizasyonun eşlik ettiği, histopatolojik olarak saptanabilir sikatrikler ve/veya fibrozis gözlemlendi.

Yukarıda sözü edilen çalışmalarda elde edilen bulgular, salbutamol gibi beta-adrenerjiklerin iyi bilinen etkileri olarak görülmelidir.

Aynı zamanda ikinci bileşenin (ipratropium bromür) toksikolojik profili de yıllardır iyi bilinmektedir ve kafada bulunan mukozal membranlarda kuruluk, midriyazis, yalnızca köpeklerde keratokonjonktivitis sikka (kuru göz), tonüs azalması ve gastrointestinal kanalda motilitenin inhibisyonu (sıçan) gibi tipik antikolinergik etkilerdir.

İPRAVENT'in iki tekil bileşeni için de üreme toksisitesi çalışmaları mevcuttur.

Salbutamol farelerde yüksek dozlarda yarı damaklara neden olmuştur. Bu olay iyi bilinmektedir ve diğer beta-adrenerjik bileşiklerin uygulanmasından sonra da ortaya çıkmaktadır. Günümüzde bu etkinin annedeki kortikosteron düzeyindeki bir artış sebebiyle ortaya çıktığı varsayılmaktadır ve başka türler için önem taşımayan bir genel stresin sonucu olduğu kabul edilebilir. Ek olarak, salbutamolün teratojenik özelliklere sahip olabileceği yönündeki kuşkuların oluşmasına yol açan prelinik bulgular, kadınlardaki kullanımını ilgilendiren kısıtlamalarda dikkate alınmış bulunmaktadır.

Bu bulguların dışında, salbutamol ve ipratropium bromür ile yapılan çalışmalar, embriyo, fetüs ve yavrularda varsa bile, yalnızca marjinal etkiler ortaya çıkarmıştır ve bu etkiler yalnızca maternal toksisite aralığı içinde oluşmuştur.

Her iki tekil madde de çok sayıda in-vivo ve in-vitro testlerde incelenmiştir. Ne salbutamol ne de ipratropium bromür, herhangi bir mutajenik özellik belirtisi göstermemiştir.

Salbutamol ve ipratropium bromür ayrı ayrı, çeşitli in vivo karsinogenesis çalışlarında neoplastik özellikleri yönleriyle incelenmiştir.

Farelerde, ama sıçanlarda ve köpeklerde değil, oral salbutamol uygulamasından sonra, insanlarda kullanılan inhalasyon dozlarının 100 katından daha yüksek dozlarda, mezovaryum leiomyomasi insidansında artış gözlenmiştir. Leiomyoma gelişiminin eş-zamanlı beta-blokör uygulamasıyla engellenebilir özellikte olduğu bulunmuştur. Bu bulguların türe özgü olduğu ve klinik önem taşımadıkları ve sonuç olarak salbutamolün klinik kullanımında herhangi bir kısıtlamaya yol açmayacakları şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

İpratropium bromür farelerde ve sıçanlarda oral yoldan verildiğinde, karsinogenik potansiyel ortaya çıkmamıştır.

İpratropium bromür/salbutamol sülfat kombinasyonu ya da tekil aktif bileşenlerinin sebep olduğu herhangi bir immünotoksikolojik etkiye ilişkin herhangi bir veri bulunmamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

HFA134a

6.2 Geçimsizlikler

İPRAVENT'in bilinen bir 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

İPRAVENT 20 / 100 mcg İnhalasyon için 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

Neutec İnhaler İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Telefon numarası: 0850 201 23 23

Faks numarası: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

250/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ