

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRALAS 2,5 mg+0,5 mg/ 2,5 ml nebulizasyon çözeltisi
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

2,5 ml nebulizasyon çözeltisi;
2,5 mg salbutamol'e eşdeğer 3 mg salbutamol sülfat
0,5 mg ipratropium bromür'e eşdeğer 0,52 mg ipratropium bromür monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tek dozluk flakon / Nebulizasyon için inhalasyon solüsyonu
Partikül içermeyen berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRALAS 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:

Önerilen doz şu şekildedir:

Yetişkinler için (12 yaşın üstündeki çocuklar ve yaşlı hastalar dahil)

Günde üç ya da dört kez 1 adet tek dozluk flakon.

12 yaşın altındaki çocuklar

PRALAS'ın 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama:

Tek dozluk birimler koruyucu içermediğinden, flakon açılır açılmaz içindeki ilaç derhal kullanılmalıdır. Mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için her uygulamada yeni bir flakonun kullanılması önemlidir. Bir kısmı kullanılmış, açılmış ya da hasarlı tek dozluk birimler atılmalıdır.

PRALAS, nebulizatörde diğer ilaçlarla kesinlikle karıştırılmamalıdır.

Uygulama şekli:

PRALAS sadece inhalasyon için tasarlanmıştır ve uygun bir nebulizatör veya intermitan pozitif basınçlı bir ventilatör ile uygulanabilir. Tek dozluk birimler, oral olarak alınmamalı ya da parenteral olarak uygulanmamalıdır.

Kullanım talimatı için bölüm 6.6'dan sonraki bölüme bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PRALAS karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

On iki yaşın altındaki çocuklarda bilgilerin yetersiz olması nedeniyle, PRALAS pediyatrik hastalarda endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

PRALAS yaşlı kişilerde yukarıda verilen dozlarda kullanılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PRALAS hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi ya da taşiaritmisi olan hastalarda kontrendikedir. PRALAS, aynı zamanda, ipratropium bromür, salbutamol sülfat ya da atropin veya türevlerine hipersensitivite öyküsü olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece inhalasyon içindir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

PRALAS uygulamasından hemen sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Bu reaksiyonlar, seyrek olarak ortaya çıkmış ve ürtiker, anjiyoödem, döküntüler, bronkospazm ve orofarenjiyal ödem vakaları şeklinde görülmüştür.

Gözle ilgili sorunlar

Ölçülü doz şeklindeki aerosolde bulunan ipratropium yanlışlıkla göze sıkıldığında, seyrek olarak, oküler komplikasyonlar (midriyazis, bulanık görme, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilmiştir.

Hastalar PRALAS'ın doğru bir biçimde kullanılması için eğitilmeli ve çözeltinin ya da buharının göze kaçırılmamasına dikkat edilmesi konusunda uyarılmalıdır. Bu durum özellikle glokom eğilimi olan hastalar için önemlidir. Bu hastalar, gözlerini korumaları gerektiği konusunda özellikle uyarılmalıdır. Göz ağrısı ya da gözde rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler ya da renkli görüntüler görme, konjonktival konjesyondan ve kornea ödeminden ötürü oluşan göz kızarıklığı ile birlikte seyrediyorsa, akut dar açılı glokom belirtisi olabilir. Bu

semptomların herhangi bir kombinasyonu gelişirse, miyotik damlalar ile tedaviye başlanmalı ve derhal bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır.

Sistemik etkiler:

PRALAS aşağıdaki durumlarda, yalnızca dikkatli bir risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır:

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

Kardiyovasküler etkiler:

PRALAS de dahil, sempatomimetik ilaçlarla kardiyovasküler etkiler görülebilir Pazarlama sonrası verilerde ve yayınlanmış literatürde seyrek olgular şeklinde, salbutamol ile ilişkili miyokard iskemisi bilgileri 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.

Hipokalemi:

Beta₂-agonist tedavisi, potansiyel olarak ciddi 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 kullanan hastalarda). Bu türlü durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Gastrointestinal motilite bozuklukları:

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozukluklarına daha yatkın olabilirler.

Solunum sistemi ile ilgili sorunlar (dispne):

Hastalar, akut, hızla kötüleşen dispne (solunum zorluğu) durumunda derhal bir doktora başvurmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hastalar ayrıca, alınan yanıtta azalma belirgin hale geldiğinde doktora başvurmaları gerektiği konusunda da uyarılmalıdır.

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir ve dozdan hemen sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında artış ile seyredebilir. Paradoksal

bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve hızla tedavi edilmelidir. Bu durumda, PRALAS kullanımına derhal son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekiyorsa, alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Doping testi:

PRALAS kullanımı, klinik dışı madde suistimali için yapılan testlerde (örneğin, atletik performansın yükseltilmesi (doping)), salbutamol nedeniyle pozitif sonuçlara yol açabilir.

Laktik asidoz:

İntravenöz ve nebulize kısa etkili beta agonistlerin özellikle şiddetli astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki bronkospazmın akut alevlenmesinin tedavisinde yüksek terapötik dozda kullanımına bağlı olarak laktik asidoz bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8 ve 4.9).

Laktat seviyelerinde artış dispne ve kompensatuvar hiperventilasyona neden olabilir. Bu da astım tedavisinde bir başarısızlık şeklinde yanlış yorumlanabilir ve gerekli olmayan kısa etkili beta-agonist tedavisi uygulamasına neden olabilir. Bu nedenle hastalar serum laktat seviyelerinde artış ve buna bağlı metabolik asidoz gelişimi açısından takip edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PRALAS'ın diğer antikolinerjik ilaçlarla birlikte, kronik kullanımı çalışılmamıştır. Bu nedenle, PRALAS'ın diğer antikolinerjik ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.

Ek olarak verilen beta-agonistlerin, ksantin türevlerinin ve kortikosteroidlerin kullanımı PRALAS'ın etkisini artırabilir. Diğer beta-mimetiklerin, sistemik olarak absorbe olan antikolinerjikler ve ksantin türevlerinin birlikte kullanımı, yan etkilerin şiddetini artırabilir. Beta-blokörlerle birlikte kullanımı sırasında, etkide potansiyel olarak ciddi bir azalma görülebilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda beta₂-adrenerjik agonistler dikkatle uygulanmalıdır, çünkü beta₂-adrenerjik agonistlerin etkileri artabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

İpratropium bromür ve salbutamolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

PRALAS, beklenen yararları, yenidoğan üzerindeki risklere üstün gelmediği sürece emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Salbutamol ve ipratropium bromür kombinasyonu ile insan fertilitesi üzerindeki etkisi konusunda çalışma yürütülmemiştir. İpratropium bromür ve salbutamol ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda fertilite üzerinde advers etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

Ancak hastalar, PRALAS 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 PRALAS'ın antikolinerjik ve beta₂-sempatomimetik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, PRALAS lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalarda ve ilacın onayı 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.

3488 hastayı kapsayan klinik araştırmalarda aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Sıklıklar

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1.000$ ilâ $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10.000$ ilâ $< 1/1.000$
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
Bilinmiyor:	Laktik asidoz (bkz. Bölüm 4.4)

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 hastalıklar

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 (örneğin, diyare, konstipasyon, kusma), ağızda ödem, stomatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları
Seyrek: Hiperhidroz, döküntü, ürtiker, pirürit

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda zayıflık, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu³

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

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 kaçtığına bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

² İnhalasyon yoluyla kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi, dozun uygulamasından hemen sonra hırıltılı solumada ani artış ve soluk darlığıyla kendisini gösteren paradoksal bronkospazm oluşabilir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. PRALAS'a hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif tedavi uygulanmalıdır.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

İpratropium bromürün doz aşımının akut etkileri, hafif ve geçicidir (ağız kuruluğu, görsel akomodasyon bozuklukları gibi), çünkü inhalasyonla veya oral uygulama sonrası sistemik absorpsiyonu düşüktür. Bu nedenle, doz aşımından kaynaklanan etkiler muhtemelen salbutamol ile bağıntılı olmalıdır.

Salbutamol ile meydana gelen doz aşımının belirtileri arasında şunlar bulunur: taşikardi, palpasyon, tremor, hipertansiyon, hipokalemi, hipotansiyon, nabız basıncının genişlemesi, aritmiler, anjinal ağrı ve yüz kızarması (flushing). Salbutamol doz aşımı ile metabolik asidoz da bildirilmiştir.

Salbutamol doz aşımında tercih edilen antidot, bir kardiyoselektif beta-blokör ajandır. Ancak, bronkospazm öyküsü olan hastalarda bu tür ilaçlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Kısa etkili beta-agonist tedavisinin yüksek tedavi dozuyla ve doz aşımı ile ilişkili olarak bildirilen laktik asidozun dahil olduğu metabolik asidoz da salbutamolün doz aşımıyla gözlenmiştir. Bu nedenle, doz aşımı halinde (özellikle de hırıltılı solunum gibi diğer bronkospazm bulgularının düzelmesine rağmen devam eden ya da kötüleşen taşipne varsa) yükselmiş serum laktat düzeylerinin ve buna bağlı olarak gelişebilecek metabolik asidozun takibi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjikler ve diğer obstrüktif havayolu hastalıkları ilaçları
ATC kodu: R03AK04

İpratropium bromür, antikolinergik (parasempatolitik) özellikler taşır. Klinik öncesi çalışmalarda, vagus sinirinden salıverilen nörotransmitter olan asetilkolinin etkilerini antagonize ederek, bu sinir aracılığıyla gerçekleşen refleksleri inhibe etmiştir.

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

Salbutamol, 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.

PRALAS, ipratropium bromür ile salbutamol sülfatın eşzamanlı olarak salıverilmesi 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İpratropium

Emilim:

Yaklaşık %3-4 olan kümülatif ekskresyon değerine göre (CRE_{0-24 saat}) ipratropium bromürün inhale edilen dozlarının total sistemik biyoyararlanımı %7-9 olarak tahmin edilmektedir.

Dağılım:

İpratropium bromürün dispozisyonunu tanımlayan kinetik parametreler, iv uygulamadan sonraki plazma konsantrasyonlarından hesaplanmıştır. Plazmada hızlı bir bifazik azalma gözlenmiştir.

Kararlı durumda görünür dağılım hacmi (Vdss) yaklaşık 176 L ($\approx 2,4$ L/kg)'dır. İlaç, plazma proteinlerine minimal olarak bağlanır (%20'den daha az). Diğer kuaterner amonyum bileşiklerinde olduğu gibi, ipratropium bromür de kan-beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon:

İpratropiumun total klerensi 2,3 L/dk ve renal klerensi de 0,9 L/dk'dır. İnhalasyonla uygulandıktan sonra dozun yaklaşık %87-89'u, muhtemelen asıl olarak karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olur.

Eliminasyon:

İnhalasyonla uygulandıktan sonra ilaçla ilgili radyoaktivitenin %3,2'si (yani ana bileşen ve metabolitleri) idrarla elimine edilir. Bu uygulama yolu için toplam radyoaktivitenin atılımı feçesle olmuştur. İnhalasyonu takiben ilaçla ilgili radyoaktivitenin eliminasyon yarı ömrü 3,2 saattir. Başlıca üriner metabolitleri muskarinik reseptörlere zayıf olarak bağlanır ve etkisiz olarak değerlendirilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Salbutamol

Emilim:

Salbutamol, gerek inhalasyon gerekse gastrik yolla olan oral uygulamayı takiben hızla ve tamamen absorbe olur ve yaklaşık %50'lik oral biyoyararlanıma sahiptir. 492 pg/ml olan ortalama doruk salbutamol konsantrasyonuna, PRALAS inhalasyonundan sonra 3 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Kinetik parametreler iv uygulamadan sonra plazma konsantrasyonlarından hesaplanmıştır. Görünür dağılım hacmi (Vz) yaklaşık 156 L ($\approx 2,5$ L/kg)'dir. İlacın sadece %8'i plazma proteinlerine bağlanır. Salbutamol kan-beyin bariyerini geçerek plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %5'i kadar bir konsantrasyona ulaşır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Tek doz inhalasyon uygulamasını takiben, ağızlıkla alınan tahmini dozun yaklaşık %27'si, 24 saat içinde değişmeden idrarla atılır. Ortalama terminal yarı ömrü yaklaşık 4 saat ve ortalama total klerensi 480 ml/dk'dır. Ortalama renal klerensi ise, 291 ml/dk'dır.

Salbutamol konjugasyonla salbutamol 4'-O-sülfata metabolize olur. Salbutamolün R(-)-enantiyomeri (levosalbutamol) tercihli olarak metabolize olur ve bu nedenle S(+)-enantiyomerinden daha hızlı biçimde vücuttan temizlenir. İntravenöz uygulamayı takiben üriner atılımı yaklaşık 24 saat sonra tamamlanır. Atılan dozun büyük kısmı ana bileşiktir (64,2) ve %12'si sülfat konjugatı olarak atılır. Oral uygulamadan sonra değişime uğramamış ilaç ve sülfat konjugatın idrarla atılan miktarları sırasıyla dozun %31,8'i ve %48,2'sidir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

İpratropium bromür ve salbutamol sülfat kombinasyonunun absorpsiyon özellikleri:

İpratropium bromür ve salbutamol sülfatın birlikte uygulanması, bu bileşenlerden hiçbirinin sistemik emilimini potansiyalize etmez. Bu nedenle PRALAS 'ın aditif aktivitesi, inhalasyon sonrasında akciğer üzerindeki kombine lokal etkiye bağlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İpratropium bromür ve salbutamol sülfatın 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 artırdı 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.

İpratropium bromür ve salbutamol kombinasyonunun iki tekil bileşeni için de üreme toksisitesi çalışmaları mevcuttur. Salbutamol farelerde yüksek dozlarda yarı damaklara neden olmuştu. 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 kuşkuyla 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 çalışmaları neoplastik özellikleri yönleriyle incelenmişlerdir. Farelerde, ama sıçanlarda ve köpeklerde değil, oral salbutamol uygulamasından sonra, insanlarda kullanılan inhalasyon dozlarının 100 katından daha yüksek dozlarda, mezovaryum leiomyoması 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 ve salbutamol 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

Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Direk güneş ışığından korunmalıdır. Çözeltinin renginde değişiklik varsa kullanılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2,5 ml transparan düşük yoğunluklu polietilen tek-doz flakonlar ve saşe. Bir kutu içinde 2 adet saşe ve her saşede 10 adet tek-doz flakon içerecek şekilde kullanıma sunulmaktadır.

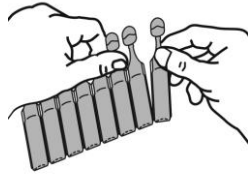
6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım Talimatı

Tek dozluk flakonlar yalnızca, uygun nebulizatör cihazları ile inhalasyon şeklinde kullanılmak içindir ve oral yoldan alınmamalı ya da parenteral yoldan uygulanmamalıdır.



1.Nebülizatörü, imalatçısının ya da hekimin talimatları doğrultusunda kullanıma hazırlayınız.

2.Tek dozluk bir flakonu şeritten koparınız.



3.Tek dozluk flakonu, uç kısmını sertçe bükerek açınız.

4. Tek dozluk flakonun içeriğini, nebulizatörün rezervuarına (depo kısmına) sıkarak boşaltınız.



5.Nebülizatörün parçalarını birleştirip, önerildiği şekilde inhale ediniz.

6. Kullandıktan sonra, rezervuarda kalmış olabilecek solüsyonu atınız ve nebulizatörü, imalatçısının talimatları doğrultusunda temizleyiniz.

Tek dozluk flakonlar koruyucu madde içermediğinden, mikroplarla bulaşmayı önlemek amacıyla, flakonun açıldıktan hemen sonra kullanılması ve her uygulamada yeni bir flakonun açılması önem taşımaktadır. Kısmen kullanılmış, açılmış veya hasar görmüş tek dozluk flakonlar atılmalıdır.

PRALAS 2,5 mg+0,5 mg nebulizasyon çözeltisi'nin, aynı nebulizatör içinde diğer ilaçlarla karıştırılmaması özellikle önerilmektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/373

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ