

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İPRALEV 20 mcg/50 mcg aerosol inhalasyonu, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İpratropium bromür monohidrat	20,877 mcg (20 mcg ipratropium bromüre eşdeğer)
Levosalbutamol sülfat	60,241 mcg (50 mcg levosalbutamole eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Sprey

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valfi 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 spreyinin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

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

İnhaleler 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

Hipersensitivite

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

Paradoksal bronkospazm

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, dozlamının hemen ardından, ani hırıltı artışı ile ortaya çıkan ve inhalasyonla indüklenen bronkokonstriksiyon görülebilir. Bu duruma, hızlı etkili bir inhalasyon bronkodilatörü ile derhal müdahale edilmelidir. İPRALEV derhal kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekli ise, alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Oküler komplikasyonlar

Antikolinerjik bir ilaç olan İPRALEV, dar-açılı glokoma karşı predispoze olan veya dar-açılı glokomu bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aerosol şeklindeki ipratropium bromürün tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile birlikte kullanıldığında göze temas etmesi sonucunda, oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında yükselme, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole vakalar vardır. Hastalara İPRALEV'in doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmeli ve 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.

Renal ve üriner etkiler

İpratropium bromür, önceden üriner kanal tıkanıklığı (ör: prostat hiperplazisi veya idrar kanal tıkanıklığı) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal hareket bozuklukları

Kistik fibrozlu hastalar gastrointestinal hareket bozukluklarına daha yatkın olabileceğinden, diğer

antikolinerjikler gibi ipratropium bromür bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Levosalbutamol

Paradoksikal bronkospazm

Levosalbutamol, 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 destabilizasyonunun göstergesi olabilir. Böyle durumlarda kortikosteroid gibi antiinflamatuvar tedavi ihtiyaçları gözden geçirilerek, hasta ve tedavi planının yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

Bir beta-adrenerjik agonistin tek başına kullanılması, çoğu hastada astımın kontrolünde yeterli olmayabilir. Tedavi rejimine antiinflamatuvar ilaçların (örn. kortikosteroidler) eklenmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler

Diğer beta-adrenerjik agonistler gibi levosalbutamol de, bazı hastalarda kalp atışı, kan basıncı ve semptomlar ile ölçülen, 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 sempatomimetik aminler, kardiyovasküler rahatsızlığı, özellikle koroner yetmezliği, kardiyak ritim bozukluğu, ve hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Önerilen dozun aşımı

Astımlı hastalarda inhale sempatomimetik 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 salbutamol uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Levosalbutamol kullanırken ani aşırı duyarlılık reaksiyonları

gözlenen hastaların klinik değerlendirmesinde, aşırı duyarlılık potansiyeli dikkate alınmalıdır.

Eşlik eden durumlar

Diğer sempatomimetik aminler gibi levosalbutamol de kardiyovasküler bozukluğu (özellikle koroner yetmezlik, hipertansiyon ve kardiyak aritmi), konvülsif bozukluğu, hipertiroidizmi veya diabetes mellitusu olan; ve sempatomimetiklere olağandışı yanıt veren hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bazı hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncında klinik olarak anlamlı değişiklikler görülmüştür. Bu durum bazı hastalarda herhangi bir beta-adrenerjik bronkodilatör kullanımının ardından beklenebilmektedir.

Yüksek dozlarda intravenöz rasemik salbutamolün mevcut diyabet ve ketoasidozu şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

Hipokalemi

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.

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 inmetabolik asidoz gelişimi açısından takip edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İpratropium bromür

İpratropium bromürün diğer antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanımı henüz çalışılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir.

İpratropium bromürün, beta-adrenerjikler ve ksantin preparatları ile uygulanmasının aditif bir bronkodilatör etki yaratabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Levosalbutamol

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

Beta-Blokör İlaçlar

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlar, levosalbutamol gibi beta-adrenerjik ilaçların pulmoner etkilerini engellemekle kalmaz; aynı zamanda birlikte astımlı hastalarda şiddetli bronkospazma neden olabilirler. Bu yüzden, astımlı hastalar normal şartlarda beta-blokörlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte astımlı hastalarda bazı durumlarda (örneğin miyokard 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 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. Böyle bir durumda potasyum seviyeleri izlenmelidir.

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 edilen hastalarda veya bu tür ilaçların bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde İPRALEV kullanımında, son derece dikkatli olunmalıdır; çünkü İPRALEV'in içeriğindeki levosalbutamolün vasküler sistem üzerindeki etkileri güçlenebilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresan alan hastalar için alternatif tedaviler düşünülmelidir.

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

İpratropium bromür ile ilgili fertilite konusunda klinik veri bulunmamaktadır. İpratropium bromür ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda, fertilite üzerinde advers etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

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, göz bebeğinin 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 antikolinergik 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 ($\geq 1/1.000$ 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

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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, supraventriküler taşikardi

Seyrek: Atriyal fibrilasyon, kalp atımının hızlanması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Boğaz tahrişi, öksürük

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

Gastrointestinal hastalıklar

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 yolu 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, farenjit 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Laktik asidoz (Bkz. Bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Astım, farenjit, 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 inhaleri 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-inhaleri ve HFA-134a plasebo inhaleri uygulanmıştır. HFA-134a plasebo inhalerinden daha sık gözlenen ve levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen advers olaylar kazara yaralanma, kusma, bronşit ve farenjit 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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, disfoni, nefes darlığı, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), metabolik asidoz, bulantı, sinirlilik, döküntü, taşikardi, titreme, ürtiker.

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

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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

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 şeklinde doz aşımı semptomları ve belirtileri beklenebilir

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 semptomimetik ilaçlarda olduğu gibi, 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.

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

Farmakoterapotik grup: 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, antikolinerjik (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. Antikolinerjikler, bronş düz kaslarındaki muskarinik reseptörler ile asetilkolinin etkileşiminden kaynaklanan hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışı engeller. Ca^{++} salıverilmesi, IP3 (inositol trifosfat) ile DAG (diacilgliserol)'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 antikolinerjik etkidir ve sistemik ilaç konsantrasyonuna bağlı değildir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astıma bağlı reversibl bronkspazmı olan hastalara ölçülü doz inhaleri 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, adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3',5'adenozin monofosfata dönüşümünü katalizleyen bir enzim olan hücre içi adenil siklaz aktivitesinde artışa yol açıcı etkisi olan oldukça seçici bir beta₂ adrenerjik-agonisttir. Solunum yolu düz kasları üzerindeki beta₂-adrenerjik 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 salınımını engellenmesiyle de ilişkilidir. Levosalbutamol solunum yolunu gevşetmek için spazmojenden

bağımsız olarak fonksiyonel antagonist olarak etki gösterir; böylece tüm bronkokonstriktör maruziyete karşı koruyucu olur. Beta₂-adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kaslar üzerinde en 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 güvenilirliği yaşları 12-81 arasında değişen 748 yetişkin ve adölesan 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 özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İpratropium bromür

İpratropium bromürün terapötik etkisi, solunum yollarındaki lokal etkisiyle meydana gelir. Bronkodilatasyon ve sistemik farmakokinetik parametrelerin zaman içindeki seyirleri, birbirine paralel gitmez.

İnhalasyonu takiben formülasyona, cihaza ve inhalasyon tekniğine bağlı olarak, genellikle dozun %10 ile %30 arasındaki bir bölümü akciğerde tutulur. Dozun büyük bir bölümü yutulur ve gastrointestinal kanala geçer.

Akciğerlerde tutulan doz bölümü, hızlı bir şekilde dolaşıma katılır (dakikalar içinde).

Ana bileşiğin kümülatif renal atılımı (0-24 saat), intravenöz olarak uygulanan dozun yaklaşık

%46'sı, oral dozun %1'inden daha azı ve inhale dozun yaklaşık %3-13'ü arasındadır. Bu verilere dayanarak, ipratropium bromürün oral ve inhale dozlarının total sistemik biyoyararlanımlarının sırasıyla %2 ve %7-28 olduğu tahmin edilmektedir.

Bu durum dikkate alındığında, ipratropium 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. 12 yaş ve üzeri adölesan ve yetişkinlerde 90 mcg levosalbutamol inhalasyon aerosolü kullanımını takiben, ortalama doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-6}) sırasıyla yaklaşık 199 pg/mL ve 695 pg.s/mL olarak bulunmuş; 180 mcg rasemik salbutamol ölçülü doz inhaleri uygulamasını takiben ise bu değerler sırasıyla 238 pg/mL ve 798 pg.s/mL olarak bulunmuştur. 4-11 yaş arası pediatrik hastalarda 90 mcg levosalbutamol inhalasyon aerosolü kullanımını takiben, C_{maks} ve EAA_{0-6} sırasıyla yaklaşık 163 pg/mL ve 579 pg.s/mL olarak bulunmuş; 180 mcg rasemik salbutamol ölçülü doz inhaleri uygulamasını takiben ise bu değerler sırasıyla 238 pg/mL ve 828 pg.s/mL olarak bulunmuştur.

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

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

İntravenöz uygulamanın ardından dozun yaklaşık %60'ı başlıca konjugasyon ile (%40) metabolize olur. Bunun yanı sıra inhalasyonun ardından sistemik olarak mevcut dozun yaklaşık %77'si, ester hidrolizi (%41) ve konjugasyon (%36) ile metabolize olur.

Tropik asit kısmındaki hidroksimetil grubunun hidroliz, dehidrasyon veya eliminasyonu ile oluşan, bilinen metabolitler, muskarinik reseptöre çok az afinite gösterir veya hiç afinite göstermez ve etkisiz olarak kabul edilmelidir.

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

İpratropiumun ortalama total klerensi 2,3 L/dk ve renal klerensi 0,9 L/dk'dır.

Bir ekskresyon balans 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.

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 %25-46'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 levosalbutamolün 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 güvenlilik 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 antikolinerjik yan etki olasılığı şu sırayla azalır: İntravenöz > 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-fetotoksisite 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-fetotoksisite 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 bağlı olarak anlamlı ölçüde artışa neden olmuştur (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen

günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 30 katı ve mg/m^2 temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 15 katı). CD-1 farelerinde gerçekleştirilen 18 aylık bir çalışmada 500 mg/kg/gün diyetel dozlarına kadar olan rasemik salbutamol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m^2 temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 3800 katı ve mg/m^2 temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1800 katı). Golden hamsteriyle gerçekleştirilen 22 aylık bir çalışmada 50 mg/kg/gün diyetel dozlarına kadar olan rasemik salbutamol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m^2 temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 500 katı ve mg/m^2 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 klastojenik bulunmamıştır

Levalbuterol tartarat ile fertilité çalışması yapılmamıştır. Rasemik albuterol sülfat verilen sıçanlardaki üreme çalışmaları, 50 mg/kg/gün 'e kadar oral dozlarda (mg/m^2 bazında yetişkinler için levalbuterol tartaratın insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 750 katı) bozulmuş fertilité kanıtı göstermemiştir.

Gebe Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarına organogenez dönemi boyunca levalbuterol HCl oral uygulanması, 25 mg/kg/gün 'e kadar olan dozlarda teratojenisite kanıtı göstermemiştir (mg/m^2 bazında yetişkinler için levalbuterol tartaratın insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 750 katı). Sıçanlardaki bir gelişimsel çalışmada, inhale rasemik albuterol sülfat (yaklaşık %50 levalbuterol içeren)/HFA-134a formülasyonu, insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 160 katına (mg/m^2 bazında 10,5 mg/kg maternal doz) maruz kalma durumunda herhangi bir teratojenik etki göstermemiştir.

Bununla birlikte, rasemik albuterol sülfat ile yapılan diğer gelişimsel çalışmalar, insan terapötik doz aralığından biraz daha yüksek dozlarda farelerde ve tavşanlarda teratojenik etkilere yol açmıştır. Tavşanlardaki bir gelişimsel çalışmada, insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 1500 katı dozdaki (mg/m^2 bazında 50 mg/kg maternal doz) oral albuterol sülfat 19 fetüsün 7'sinde (%37) kraniyokize neden olmuştur. Farelerdeki bir gelişimsel çalışmada, subkutan albuterol sülfat, yetişkinler için insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 2 katı (mg/m^2 bazında günde 0,25 mg/kg/gün maternal doz) maruziyette 111 fetüsün 5'inde (%4,5) ve insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 20 katı (mg/m^2 bazında 2,5 mg/kg/gün maternal doz) maruziyette 108 fetüsün 10'unda (%9,3) yarık damak oluşumuna sebep olmuştur. Yetişkinler için mg/m^2 bazında levalbuterol tartratın insanlarda önerilen günlük maksimum inhalasyon dozunun yaklaşık 0.2 katında (yani terapötik dozdan daha

az) benzer etkiler gözlenmemiştir. Ayrıca, subkutan izoproterenol ile tedavi edilen kadınlarda (pozitif kontrol) 72 fetüsten 22'sinde (% 30.5) yarık damak meydana gelmiştir.

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 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 mcg/50 mcg aerosol inhalasyonu, süspansiyon 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

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: 06.04.2020

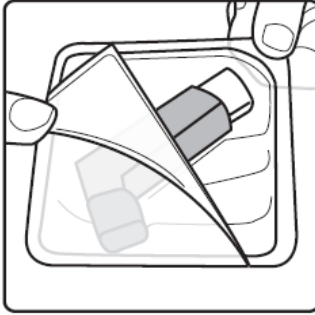
10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon spreynin kullanım talimatı

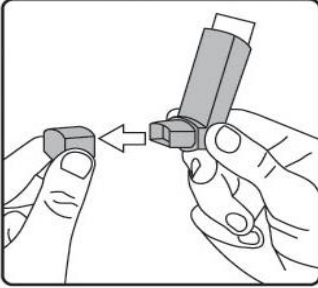
Karton kutuda piyasaya sunulan inhalasyon için aerosol, güvenlik amaçlı koruyucu ambalaj içerisinde yer almaktadır.



İnhalasyon için aerosolü 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.

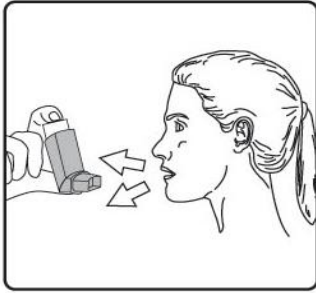
İnhalasyon spreynizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.

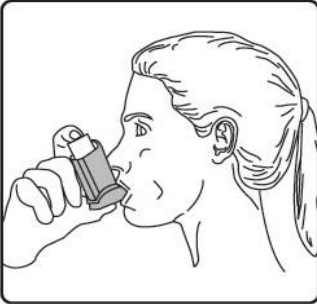
2. İnhalasyon spreyinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



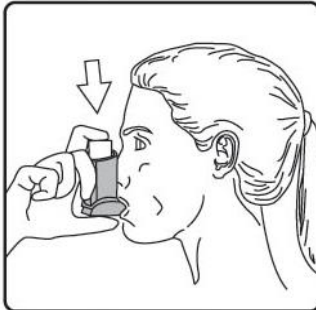
3. İnhalasyon spreyinizi baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



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 ağızınızdan 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.

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 ve kapak yerine tam oturacaktır.