

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İPRASAL 0.5mg+2.5mg/2.5 mL nebülizasyon için tek dozluk inhalasyon çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Her bir 2,5 mL’lik tek dozluk flakon; 0,5 mg ipratropium bromür anhidre eşdeğer ipratropium bromür monohidrat ve 2,5 mg salbutamol baza eşdeğer salbutamol sülfat içerir.

Yardımcı Madde(ler):

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizasyon için inhalasyon çözeltisi

Berrak, renksiz veya hemen hemen renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İPRASAL, birden fazla bronkodilatatöre 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:

- Yetişkinlerde (12 yaşın üstündeki çocuklar ve yaşlı hastalar dâhil): Günde üç ya da dört kez 1 adet tek dozluk flakon
- 12 yaşın altındaki çocuklarda: İPRASAL’ın 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama:

Nebülizör ile kullanımı için “Uygulama Talimatı”na bakınız.

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.

İPRASAL, nebulizörde diğer ilaçlarla kesinlikle karıştırılmamalıdır.

Uygulama şekli:

İPRASAL sadece inhalasyon için tasarlanmıştır ve uygun bir nebulizatörle veya intermitan pozitif basınçlı ventilatörle uygulanabilir. Tek dozluk birimler, oral olarak alınmamalı ya da parenteral olarak uygulanmamalıdır.

Uygulama talimatı için bölüm 6.6'dan sonraki bölüme bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

İPRASAL yaşlı kişilerde yukarıda verilen dozlarda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İPRASAL, ilacın bileşenlerinden herhangi birine, atropine veya türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlar ve hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ya da taşiaritmisi olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece inhalasyon içindir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

İPRASAL uygulamasından sonra ani aşırı duyarlık reaksiyonları oluşabilir. Bu reaksiyonlar, seyrek olarak ortaya çıkmış ve ürtiker, anjiyoödem döküntüler, bronkospazm ve orofarenjeal ödem vakaları şeklinde görülmüştür.

Gözle ilgili sorunlar:

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

Hastalar İPRASAL'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:

İPRASAL aşağıdaki durumlarda, 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

Kardiyovasküler etkiler:

İPRASAL da dâhil, sempatomimetik ilaçlarla kardiyovasküler etkiler görülebilir. Pazarlama sonrası verilerde ve yayımlanmış 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.

Hipokalemi:

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.

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 hemen bir doktora danışılması 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, İPRASAL kullanımına derhal son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekiyorsa, alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Doping testi:

İPRASAL kullanımı, klinik dışı madde kötüye kullanımı için yapılan testlerde, örn. Atletik performansın yükseltilmesi (doping) kapsamında, 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

İPRASAL'ın diğer antikolinergik ilaçlarla birlikte, kronik kullanımı çalışılmamıştır. Bu nedenle, İPRASAL'ın diğer antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda beta₂-adrenergik agonistler dikkatle uygulanmalıdır, çünkü beta₂-adrenergik agonistlerin aktiviteleri 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. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

İPRASAL 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, İPRASAL 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 İPRASAL'ın antikolinergik ve beta₂-sempatomimetik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi 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 dâhil), bulantı ve baş dönmesi olmuştur.

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler 3488 hastayı kapsayan klinik araştırmalarda elde edilmiştir ve sıklık oranları şu şekildedir:

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: Anafilaktik 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 hastalıkları

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşıkardi

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

Solunum, göğüs hastalıkları 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 (örn. diyare, konstipasyon, kusma), ağızda ödem, stomatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları

Seyrek: Hiperhidroz, döküntü, ürtiker, pirürit

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda zayıflık, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu³

Genel ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Sistolik kan basıncında yükselme

Seyrek: Diyastolik kan basıncında düşme

¹Oküler 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. İPRASAL’a hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir tedavi uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

³ İdrar retansiyonu riski, üriner çıkış obstrüksiyonu 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

Ipratropium 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 dâhil 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 grubu: Antikolinerjikler ile kombine adrenerjikler

ATC kodu: R03AL02

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 inhalasyonu 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-adrenergik ajandır. Salbutamol, trakeadan terminal bronşiyollere kadar olan bütün düz kasları gevşetir ve bronkokonstriksiyona yol açan tüm etkilere karşı korunma sağlar.

İPRASAL, ipratropium bromür ile salbutamol sülfatın eşzamanlı olarak salıverilmesi sonucu akciğerdeki muskarinik ve beta₂-adrenergik 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

İpratropium bromür

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 dağılımını belirleyen kinetik parametreler intravenöz uygulama sonrası plazma konsantrasyonu ile hesaplanır. Plazma konsantrasyonunda hızlı bifazik düşüş gözlenir.

Kararlı halde görünür dağılım hacmi (V_{dss}) yaklaşık 176 L'dir (~ 2,4 L/kg). İlaç plazma proteinlerine minimal bağlanır (%20'den daha az). Diğer kuaterner amonyum bileşiklerinde olduğu gibi, ipratropium bromür de kan-beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon

İpratropium total klerens değeri 2,3 L/dk, renal klerens değeri 0,9 L/dk'dır. İnhalasyon yoluyla 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 sülfat

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, İPRASAL inhalasyonundan sonra 3 saat içinde ulaşılır.

Dağılım

Kinetik parametreler intravenöz uygulama sonrası plazma konsantrasyonu ile hesaplanır. Görünür dağılım hacmi (V_z) yaklaşık 156 L (~ 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 yarılanma ömrü, yaklaşık 4 saat ve ortalama total klerens 480 mL/dk'dır. Ortalama renal klerens ise 291 mL/dk'dır.

Salbutamol konjugatif olarak salbutamol 4'-O-sülfata metabolize olur. Salbutamolün R(-) enantiyomeri (levosalbutamol) tercihli olarak metabolize olur ve böylelikle S(+) enantiyomerine göre vücuttan daha hızlı atılır. İntravenöz uygulama sonrası üriner atılım

yaklaşık 24 saat içinde tamamlanır. Uygulanan dozun çoğunluğu ana bileşik olarak (%64,2) ve %12'si sülfat konjugesi olarak atılır. Oral uygulama sonrası değişime uğramamış ilaç ve sülfat konjugesinin üriner atılımı sırasıyla %31,8 ve %48,2'dir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

İpratropium bromür ve salbutamol sülfat kombinasyonunun absorpsiyon özellikleri:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İpratropium bromür ve 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 inhalasyonu 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 sikatriler 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 antikolinerjik etkilerdir.

İPRASAL'ın iki tekil bileşeni için de üreme toksisitesi çalışmaları mevcuttur.

Salbutamol farelerde yüksek dozlarda yarık damarlara 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 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-bloker 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 yönünde değerlendirme yapılmıştır.

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

İpratropium bromür ve salbutamol sülfat kombinasyonunun ya da tekil aktif bileşenlerinin sebep olduğu herhangi bir immünotoksikolojik etkiye ilişkin hiçbir veri bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Direk güneş ışığından korunmalıdır.

Çözeltinin renginde değişiklik varsa kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İPRASAL, 3 ml kapasiteli, 20 adet tek dozluk flakonlar şeklinde kullanıma sunulmaktadır.

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

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

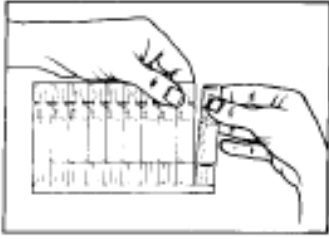
Uygulama Talimatı

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

Nebulizörünüzü kullanmaya başlamadan önce, aşağıdaki 1’den 6’ya kadar sıralanan bilgileri okuyunuz.

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

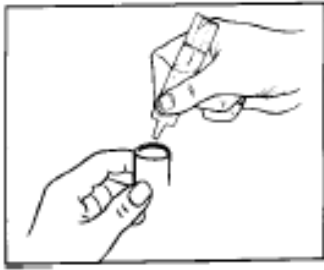
Nasıl kullanacağınızdan emin değilseniz, doktorunuza sorunuz.



2. Tek dozluk bir flakonu şeritten koparınız. Yeni bir tek dozluk flakonu dikkatlice şeritten ayırınız. Flakon daha önce açılmışsa veya içindeki sıvının rengi değişmişse kullanmayınız.



3. Tek dozluk flakonu, uç kısmını sertçe bükerek açınız. Bunu yaparken flakonu daima yukarı doğru tutunuz.



4. Tek dozluk flakonun içeriğini, nebulizörün rezervuarına (depo kısmına) sıkarak boşaltınız. Farklı bir miktar kullanmanız gerekiyorsa doktorunuz size söyleyecektir. Doktorunuz, ilacınızı seyreltmeniz gerektiğini söyledi ise, size “steril sodyum klorür %0,9 çözeltisi” verilecektir. Doktorunuz seyreltme işlemini nasıl yapacağınızı gösterecektir.

5. Nebülizörü, doktorunuzun tarif ettiği şekilde inhale ediniz.

6. Kullandıktan sonra, rezervuarda kalmış olabilecek çözeltiyi atınız ve nebulizörü, imalatçısının talimatları doğrultusunda temizleyiniz. Nebülizörünüzü temiz tutmanız önemlidir.

Sıvı veya buğu halindeki ilaç kazayla gözünüze kaçarsa, gözlerinizde ağrı, batma ve kızarma, gözbebeklerinizde genişleme, görmede bulanıklık olabilir, renkli ve ışıklı görüntüler görebilirsiniz. Böyle bir durum ortaya çıkarsa, doktorunuza başvurunuz. Göz problemlerinizi başka bir zaman ortaya çıkarsa, doktorunuzu arayınız.

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.

İPRASAL 0.5 mg + 2.5 mg/2.5 mL nebülizasyon için tek dozluk inhalasyon çözeltisi içeren flakon'un, aynı nebülizör içinde diğer ilaçlarla karıştırılmaması özellikle önerilmektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

238/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-