

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRALAS 100 mcg/20 mcg inhalasyon için çözelti içeren ölçülü dozlu aerosol

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Salbutamol sülfat.....120 mcg (100 mcg Salbutamole eşdeğer)

İpratropium bromür monohidrat.....21 mcg (20 mcg İpratropium bromüre eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Ölçülü doz inhalatörlü aerosol

Plastik aktivatör takılı dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp

### 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:

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

Günde dört kez iki inhalasyon.

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

Günde 12 inhalasyon geçilmemelidir.

##### Uygulama şekli:

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.

**Geriyatrik popülasyon:**

PRALAS yaşlı kişilerde yukarıda verilen dozlarda kullanılabilir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

PRALAS, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sadece inhalasyon içindir.

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

Aerosol şeklindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta<sub>2</sub>-agonist ile kombine halde göze kaçtığına, oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında artış, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole vakalar vardır.

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

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

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

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

- Yeterince kontrol altında olmayan diabetes mellitus,
- Yakınlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü,
- Şiddetli organik kalp veya damar hastalıkları,
- Hipertiroidizm,
- Feokromositoma,
- Dar açılı glokom riski,

- Prostat hipertrofisi,
- Mesane boynu obstrüksiyonu,
- Myastenia gravis.

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

Beta<sub>2</sub>-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 eş zamanlı tedavi sonucunda potansiyalize olabilir. Ayrıca hipoksi, hipokaleminin kalp ritmi üzerindeki etkilerini şiddetlendirebilir (özellikle digoksin almakta olan hastalarda). Bu türlü durumlarda serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozukluklarına daha yatkın olabilirler.

İntravenöz ve nebülize 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.

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

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

PRALAS'ın uterus kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alınmalıdır. Gebeliğin son trimesterinde olan hastalar, bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır.

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

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

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

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

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

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Özel veri bulunmamaktadır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

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

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

PRALAS'ın insanlarda gebelik sırasındaki güvenliği belirlenmemiştir. Gebelik sırasında ve özellikle ilk üç ay içerisinde, gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili olağan önlemlere uyulmalıdır. PRALAS gebelikte sadece fetüs ve anne üzerinde dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapılarak kullanılmalıdır. Ayrıca gebeliğin üçüncü trimesterinde özel bir dikkat gereklidir. PRALAS'ın uterus kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

## **Laktasyon dönemi**

Salbutamol sülfat ve ipratropium bromür muhtemelen süte geçerler ve bunların yenidoğan üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Yağda erimeyen kuaterner bazlar anne sütüne geçmekle birlikte ipratropium bromürün, özellikle de inhalasyon yoluyla alındığında, bebekte önemli düzeylere ulaşabilme olasılığı uzaktır. Bebeğini emziren bir anneye PRALAS verilirken dikkatli olunması gerekir. PRALAS kullanmanın yararları, yenidoğan üzerindeki olası tehlikelere karşı tartılmalı ve beklenen yarar yenidoğan üzerindeki herhangi olası bir riske üstün gelmediği sürece 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 beta<sub>2</sub>-sempatomimetik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, PRALAS lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalarda ve ilacın onay sonrası kullanım dönemindeki farmakovijilans çalışmalarında elde edilen verilerden tanımlanmıştır.

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

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: 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,<sup>1</sup> göz ağrısı,<sup>1</sup> göz içi basıncında artış,<sup>1</sup> midriyazis,<sup>1</sup> bulanık görme, konjonktivada hiperemi, haleler görme

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi

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

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Öksürük, disfoni, boğazda irritasyon

Seyrek: Bronkospazm, paradoksal bronkospazm,<sup>2</sup> 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 deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları

Seyrek: Hiperhidroz, döküntü, ürtiker, pruritus

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda zayıflık, miyalji

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: İdrar retansiyonu<sup>3</sup>

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Asteni

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Sistolik kan basıncında yükselme

Seyrek: Diyastolik kan basıncında düşme

<sup>1</sup> Oküler komplikasyonlar aerosol şeklindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta<sub>2</sub>-agonist ile birlikte göze kaçtığına bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

<sup>2</sup> 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. PRALAS'a hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

<sup>3</sup> İdrar retansiyonu riski, öncesinden 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:

Doz aşımının oluşturduğu etkilerin öncelikle salbutamol ile bağıntılı olması beklenmektedir. Doz aşımında beklenen semptomlar, aşırı beta-adrenerjik uyarının yol açtığı semptomlardır; en belirgin olanları taşikardi, palpasyon, tremor, hipertansiyon, hipokalemi, nabız basıncının genişlemesi, anjinal ağrı, aritmiler ve yüz-boyun bölgesinde kızarıklığıdır.

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.

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

##### Tedavi:

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

Beta-reseptör blokörleri, tercihen beta<sub>1</sub>-selektif olanları, spesifik antidotlar olarak uygundur; ancak, bronşiyal obstrüksiyonda muhtemel bir artış dikkate alınmalıdır ve doz, bronşiyal astımı olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antikolinerjikler ile kombine adrenerjikler

ATC kodu: R03AL02

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

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

Salbutamol sülfat, hava yollarındaki düz kaslara etki ederek, gevşemelerine yol açan bir beta<sub>2</sub>-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 eş zamanlı olarak salıverilmesi sonucu akciğerdeki muskarinik ve beta<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin her ikisi üzerinden etki oluşturur ve sonuç olarak her bir ajan ile elde edilenden daha üstün bir bronkodilatasyon elde edilmesini sağlar.

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

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

İpratropium bromür:

#### Emilim:

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

#### Dağılım ve Biyotransformasyon:

İpratropium bromür, kan-beyin bariyerini geçmez. Terminal eliminasyon fazındaki yarılanma ömrü, intravenöz uygulamadan sonra belirlendiği üzere, 1,6 saat civarındadır.

#### Eliminasyon:

İpratropium bromür, intravenöz uygulamadan sonra alınan dozun %46'sı oranında böbrekler yoluyla atılır. İlaç ve metabolitlerinin eliminasyon yarılanma ömrü, radyoaktif işaretleme ile belirlendiği şekliyle 3,6 saattir.



Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Salbutamol sülfat:

Emilim:

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

Dağılım ve Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İpratropium bromür/salbutamol sülfat kombinasyonunun tek inhalasyon şeklinde uygulama sonrasındaki akut toksisitesi, sıçanlarda ve köpeklerde incelenmiştir. Teknik olarak incelenmesi mümkün en yüksek dozlara kadar (sıçan: 887/5397 mikrogram/kg vücut ağırlığı [ipratropium bromür/salbutamol], köpek: 165/862 mikrogram/kg vücut ağırlığı [ipratropium bromür/salbutamol]) sistemik toksik etki belirtisi bulunmamıştır ve bileşik lokal olarak iyi tolere edilmiştir. 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 gözlenmiştir, ancak bu saptanabilir herhangi bir histopatolojik değişiklik ile birlikte

değildir. Köpeklerde 32,3/197,6 ile 129,2/790,4 mikrogram/kg vücut ağırlığı/gün ipratropium bromür/salbutamol dozları, kalp hızlarını hafifçe arttırmış ve daha yüksek dozlarda, sol ventrikül papiller kaslarında, bazen mineralizasyonun eşlik ettiği, histopatolojik olarak saptanabilir sikatrisler ve/veya fibrozis gözlenmiştir.

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.

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

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

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

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

Salbutamol ve ipratropium bromür ayrı ayrı, çeşitli *in vivo* karsinogenesisite çalışmalarında 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, karsinojenik potansiyel ortaya çıkmamıştır.

İpratropium bromür/salbutamol sülfat kombinasyonu ya da tekil aktif bileşenlerinin sebep

olduğu herhangi bir immünotoksikolojik etkiye ilişkin herhangi bir veri bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

HFA 227 ea

### **6.2 Geçimsizlikler**

PRALAS'ın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Donmaktan ve doğrudan gelen gün ışığından korunmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

200 ölçülü doz içeren alüminyum tüplere doldurulmuş süspansiyon

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

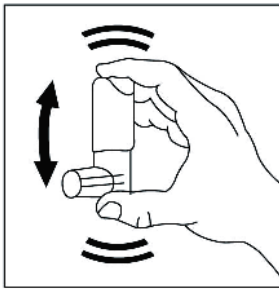
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **Uygulama Talimatı**

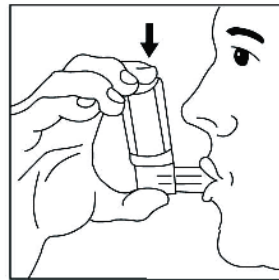
**Cihazın ilk kez kullanımından önce aerosol tüpünü çalkalayınız ve iki kez boşa püskürtünüz.**

Her kullanım öncesinde aşağıdaki kurallara uyulmalıdır:

1. Koruyucu kapağı çıkarınız.
2. Ölçülü doz aerosol tüpünü her kullanımdan önce iyice çalkalayınız (Şekil 1'e bakınız).



Şekil 1



Şekil 2

3. Soluğunuzu tam olarak veriniz.
4. Ölçülü doz aerosol tüpünü Şekil 2'de görüldüğü gibi tutunuz ve ağızlık parçasını dudaklarınızın arasına yerleştiriniz. Ok işareti ve tüpün tabanı yukarıya bakıyor olmalıdır.
5. Mümkün olduğu kadar derin bir soluk alırken, aynı anda aerosol tüpünün tabanına sıkıca bastırınız, bu hareket bir ölçülü doz ilacın serbest bırakılmasını sağlar. Soluğunuzu birkaç

saniye tuttuktan sonra, ağızlık parçasını ağızınızdan çıkarınız ve solğunuzu veriniz.

İkinci bir inhalasyon için, aynı işlemler tekrarlanmalıdır.

6. Kullandıktan sonra, koruyucu kapağı yerine takınız.

Aerosol tüpünün içinde basınç söz konusudur. Bu nedenle hiçbir şekilde zorlanarak açılmamalı ve 50°C'nin üstünde sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır. Aerosol tüpü şeffaf olmadığı için, içindekilerin bitip bitmediğini görmek mümkün değildir; ancak tüpün çalkalanması, içinde sıvı kalıp kalmadığını gösterecektir.

Ağızlık parçası her zaman temiz tutulmalıdır. Ilık su ile yıkanabilir. Sabun ya da deterjan kullanıldığı takdirde, ağızlık parçasının su ile iyice durulanması gerekir.

## **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**

2017/284

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**