

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEMOREN 0.5 mg+2.5 mg/2.5 mL Tek Dozluk Nebülizasyon İçin İnhalasyon Çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir 2.5 mL' lik tek dozluk ampul;

0.5 mg ipratropium bromür anhidr'e eşdeğer, 0.52 mg (8r)-3α-hidroksi-8-izopropil-1αH, 5αH-tropanyum bromür (±)-tropat monohidrat (ipratropium bromür, INN) ve 2.5 mg salbutamol baza eşdeğer, 3.0 mg di[(RS)-2-ters-bütülamino-1-(4-hidroksi-3-hidroksimetil-fenil)etanol] sülfat (salbutamol sülfat, INN) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için steril çözelti

Renksiz ve berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz şu şekildedir:

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

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

12 yaşın altındaki çocuklar

DEMOREN'nin 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama:

Nebülizör ile kullanımı için "hasta 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.

DEMOREN, nebülizörde diğer ilaçlarla kesinlikle karıştırılmamalıdır.

Uygulama şekli:

DEMOREN sadece inhalasyon için tasarlanmıştır ve uygun bir nebülizör veya intermitan pozitif basınçlı bir ventilatör ile 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: DEMOREN karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında dikkatle kullanılmalıdır.

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

Geriatrik popülasyon: DEMOREN yaşlı kişilerde yukarıda verilen dozlarda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece inhalasyon içindir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

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

Gözle ilgili sorunlar:

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

Hastalar DEMOREN'in 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:

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

- Yeterince kontrol altında olmayan diabetes mellitus

- Yakınlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve/veya şiddetli organik kalp veya damar hastalıkları
- Hipertiroidizm
- Feokromositoma
- Dar açılı glokom riski
- Prostat hipertrofisi
- Mesane boynu obstrüksiyonu

Kardiyovasküler etkiler:

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

Hipokalemi:

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

Gastrointestinal Motilite Bozuklukları:

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozukluklarına daha yatkın olabilirler.

Solunum sistemi ile ilgili sorunlar (Dispne):

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

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi, paradoksal bronkospazm ortaya çıkabilir ve dozdan hemen sonra hırıltılı solunum ve nefes darlığında artış ile seyredebilir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve hızla tedavi edilmelidir. Bu durumda, DEMOREN kullanımına derhal son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve eğer gerekiyorsa, alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Doping testi:

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

Laktik asidoz

İntravenöz ve nebulize kısa etkili beta agonistlerin özellikle şiddetli astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki bronkospazmın akut alevlenmesinin tedavisinde yüksek terapötik dozda kullanımına bağlı olarak laktik asidoz bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8 ve 4.9). Laktat seviyelerindeki artış dispne ve kompensatuvar hiperventilasyona neden olabilir. Bu da astım tedavisinde bir başarısızlık şeklinde yanlış yorumlanabilir ve gerekli olmayan kısa etkili beta-agonist tedavisi

uygulanmasına 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

DEMOREN'in diğer antikolinergik ilaçlarla birlikte, kronik kullanımı çalışılmamıştır. Bu nedenle, Comvient'in diğer antikolinergik ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi:

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

DEMOREN 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, DEMOREN 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, DEMOREN'in antikolinerjik ve beta₂-sempatomimetik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, DEMOREN lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik araştırmalarda ve ilacın onayı sonrası kullanım dönemindeki farmakovijilans çalışmalarında elde edilen verilerden tanımlanmıştır.

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

3488 hastayı kapsayan klinik araştırmalarda aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler bildirilmiştir:

Sıklıklar

Çok yaygın	≥1/10
Yaygın	≥1/100 ilâ <1/10
Yaygın olmayan	≥1/1,000 ilâ <1/100
Seyrek	≥1/10,000 ilâ <1/1,000
Çok seyrek	<1/10,000
Bilinmiyor	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi
Bilinmiyor: Laktik asidoz (bkz Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik
Seyrek: Mental bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tremor

Göz hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, disfoni, boğazda irritasyon

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, bulantı

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

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları

Seyrek: Hiperhidroz, döküntü, ürtiker, pirürit

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda zayıflık, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu³

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Sistolik kan basıncında yükselme

Seyrek: Diyastolik kan basıncında düşme

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

² İnhalasyon yoluyla kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi, dozun uygulamasından hemen sonra hırıltılı solumada ani artış ve soluk darlığıyla kendisini gösteren paradoksal bronkospazm oluşabilir. Paradoksal bronkospazm hızlı etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. DEMOREN'e hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif tedavi uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

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

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjikler ve diğer obstrüktif havayolu hastalıkları ilaçları
ATC kodu: 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 inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak lokal ve akciğere özgüdür ve sistemik bir etki değildir.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

İpratropium

Emilim:

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

Dağılım:

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

Kararlı durumda görünür dağılım hacmi (V_{dss}) yaklaşık 176 L ($\approx 2.4 \text{ L/kg}$)'dır. İlaç, plazma proteinlerine minimal olarak bağlanır (%20'den daha az). Diğer kuaterner amonyum bileşiklerinde olduğu gibi, ipratropium bromür de kan-beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon :

İpratropiumun total klerensi 2.3 L/dk ve renal klerensi de 0.9 L/dk'dır. İnhalasyonla uygulandıktan sonra dozun yaklaşık %87-89'u, muhtemelen asıl olarak karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olur.

Eliminasyon:

İnhalasyonla uygulandıktan sonra ilaçla ilgili radyoaktivitenin %3.2'si (yani ana bileşen ve metabolitleri) idrarla elimine edilir. Bu uygulama yolu için toplam radyoaktivitenin atılımı feçesle olmuştur. İnhalasyonu takiben ilaçla ilgili radyoaktivitenin eliminasyon yarı ömrü 3.2 saattir. Başlıca üriner metabolitleri muskarinik reseptörlere zayıf olarak bağlanır ve etkisiz olarak değerlendirilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Salbutamol

Emilim:

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

Dağılım:

Kinetik parametreler iv uygulamadan sonra plazma konsantrasyonlarından hesaplanmıştır. Görünür dağılım hacmi (V_z) yaklaşık 156 L ($\approx 2.5 \text{ L/kg}$)'dir. İlacın sadece %8'i plazma proteinlerine bağlanır. Salbutamol kan-beyin bariyerini geçerek, plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %5'i kadar bir konsantrasyona ulaşır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

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

Salbutamol konjugasyonla salbutamol 4'-O-sülfata metabolize olur. Salbutamolün R(-)-enantiyomeri (levosalbutamol) tercihli olarak metabolize olur ve bu nedenle S(+)-

enantiyomerinden daha hızlı biçimde vücuttan temizlenir. İntravenöz uygulamayı takiben üriner atılımı yaklaşık 24 saat sonra tamamlanır. Atılan dozun büyük kısmı ana bileşiktir (64.2) ve %12.0'ı sülfat konjugatı olarak atılır. Oral uygulamadan sonra değişime uğramamış ilaç ve sülfat konjugatın idrarla atılan miktarları sırasıyla dozun %31.8'i ve %48.2'sidir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Özel veri bulunmamaktadır.

İpratropium bromür ve salbutamol sülfat kombinasyonunun absorpsiyon özellikleri:
İpratropium bromür ve salbutamol sülfatın birlikte uygulanması, bu bileşenlerden hiçbirinin sistemik emilimini potansiyalize etmez. Bu nedenle DEMOREN'in aditif aktivitesi, inhalasyon sonrasında akciğer üzerindeki kombine lokal etkiye bağlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

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

Salbutamol farelerde yüksek dozlarda yarı damaklara neden olmuştu. Bu olay iyi bilinmektedir ve diğer beta-adrenerjik bileşiklerin uygulanmasından sonra da ortaya çıkmaktadır. Günümüzde bu etkinin annedeki kortikosteron düzeyindeki bir artış sebebiyle ortaya çıktığı varsayılmaktadır ve başka türler için önem taşımayan bir genel stresin sonucu olduğu kabul edilebilir. Ek olarak, salbutamolün teratojenik özelliklere sahip olabileceği yönündeki kuşkuvarın 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* karsinojenisite 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 leiomyomasi insidansında artış gözlenmiştir. Leiomyoma gelişiminin eş-zamanlı beta-blokör uygulamasıyla engellenebilir özellikte olduğu bulunmuştur. Bu bulguların türe özgü olduğu ve klinik önem taşımadıkları ve sonuç olarak salbutamolün klinik kullanımında herhangi bir kısıtlamaya yol açmayacakları şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

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

DEMOREN ya da tekil aktif bileşenlerinin sebep olduğu herhangi bir immünotoksikolojik etkiye ilişkin herhangi bir veri bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
1N Hidroklorik asit (pH 3.4'e ayarlanacak şekilde)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

DEMOREN'in bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki sıcaklıkta, ışıktan korunarak saklanmalıdır.
Ürün ısıtılmamalı ya da dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 30 adet 2.5 mL inhalasyon çözeltisi içeren çevir aç kapaklı saydam polietilen ampul

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

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İSTANBUL
Tel: 02164284029
Faks: 02164284086
e-mail: info@demilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2018/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

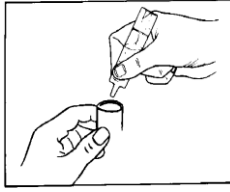
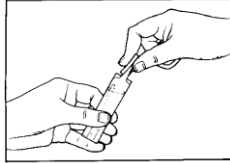
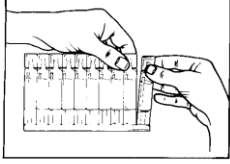
10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

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 flakonı şeritten koparınız.
 - Yeni bir tek dozluk flakonı dikkatlice şeritten ayırınız.
 - Flakon daha önce açılmışsa veya içindeki sıvının rengi değişmişse kullanmayınız.
3. Tek dozluk flakonun uç kısmını sertçe bükerek açınız.
 - Bunu yaparken flakonun 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. Nebulizörü, doktorunuzun tarif ettiği şekilde inhale ediniz.
6. Kullandıktan sonra, rezervuarda kalmış olabilecek çözeltiyi atınız ve nebulizörü,
 - imalatçısının talimatları doğrultusunda temizleyiniz.
 - Nebulizörünüzü 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 problemleriniz 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.

DEMOREN 0.5 mg / 2.5 mL + 2.5 mg / 2.5 mL Nebülizasyon İçin İnhalasyon Çözeltisi'nin, aynı nebulizör içinde diğer ilaçlarla karıştırılmaması özellikle önerilmektedir.