

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEBUSAL 50 mcg inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levalbuterol tartarat* 65,56 mcg

*50 mcg Levalbuterol'e eşdeğer

Yardımcı madde(ler):

Dehidrat alkol 4,320 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon için ölçülü dozlu aerosol

Alüminyum inhaler kabı içinde basınçlı propellant gaz ile doldurulmuş süspansiyon.

Alüminyum konteynere bir dozajlama valf eklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Astımda bronkokonstriksiyonu azaltarak semptom giderici olarak kullanılan rahatlatıcı ilaçlardır. Kontrol edici ilaç olarak kullanılmamalıdır.

KOAH'ta semptomları azaltmak için ve kurtarıcı ilaç olarak kullanılırlar. Düzenli tedavide tercih edilmezler.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Bronkospazmın akut epizodlarının tedavisinde veya astmatik semptomların önlenmesinde:

4 yaş ve üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde önerilen doz her 4-6 saatte bir, 2 inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

Bazı hastalarda her 4 saatte bir, 1 inhalasyon dozunun inhale edilmesi yeterli olabilir. Daha sık doz uygulaması veya daha fazla sayıda inhalasyon dozunun inhale edilmesi önerilmemektedir.

Eğer daha önceki etkili LEBUSAL tedavi dozu astım semptomlarını iyileştirmede başarısız olursa, bu durum hastalığın kötüleştiğinin bir belirtisi olabilir. Böyle bir durum hasta tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesini ve ek tedavi seçeneklerinin (örneğin kortikosteroidler) göz önünde bulundurulmasını gerektirir.

Çocuklar ve elleri kuvvetsiz hastalar inhaleri iki işaret parmağı inhalerin tepesinde, iki başparmağı ağız parçasının altında olacak şekilde iki elleri ile birlikte tutabilirler.

İnhalasyon için spreyi aktive ederken eş zamanlı olarak nefes alma işlevini ayarlama zorlanan hastaların LEBUSAL ile birlikte uygun bir hava odacığı kullanması önerilir.

Uygulama şekli:

LEBUSAL, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon spreyinin doğru kullanımı doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

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

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara yüksek doz LEBUSAL uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon (4 yaş ve üzeri çocuklar):

4 yaşın altındaki çocuklarda levalbuterolün etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. 4 yaş ve üzerindeki çocuklar LEBUSAL'ı yetişkinler için önerilen dozlarda kullanabilirler (4.2. Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız).

Geriatrik popülasyon:

Yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden, geriatrik popülasyonda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve renal fonksiyonunun izlenmesi yararlı olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LEBUSAL, levalbuterole, rasemik albuterole ve içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paradoksikal Bronkospazm

Levalbuterol, diğer inhale beta-adrenerjik agonistler gibi yaşamı tehdit edebilecek paradoksikal bronkospazma neden olabilir. Eğer paradoksikal bronkospazm meydana gelirse levalbuterol hemen bırakılmalıdır ve alternatif tedavi başlatılmalıdır. Paradoksikal bronkospazmın inhale formülasyonlar ile ilişkili olduğu, sıklıkla yeni bir kutunun ilk kullanımıyla meydana geldiği ayırt edilmelidir.

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 levalbuterol 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

Tek başına beta-adrenerjik agonist kullanılması çoğu hastada astım kontrolünde yeterli olmayabilir. Tedavi rejimine antiinflamatuvar ilaçların (örn. kortikosteroidler) eklenmesi düşünülmelidir.

Kardiyovasküler etkiler

Diğer beta-adrenerjik agonistler gibi levalbuterol, bazı hastalarda kalp atışında, kan basıncında değişim gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere neden olabilir. Bu gibi etkiler önerilen dozlarda levalbuterol 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, levalbuterol gibi tüm sempatomimetik aminler, kardiyovasküler rahatsızlığı, özellikle koroner yetmezliği, kardiyak ritim bozukluğu, konvülsif hastalığı, hipertansiyonu, hipertiroidizmi, diyabeti ve sempatomimetik aminlere genellikle duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sistolik ve diyastolik kan

basınçlarında klinik olarak anlamlı değişimler belirli hastalarda görülmüştür ve herhangi bir beta-adrenerjik bronkodilatörün kullanımından sonra bazı hastalarda meydana gelmesi olasıdır.

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 albuterol uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Levalbuterol kullanırken ani aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenen hastaların klinik değerlendirmesinde aşırı duyarlılık potansiyeli dikkate alınmalıdır.

Yüksek doz kullanımı

Yüksek dozlarda intravenöz rasemik albuterolün mevcut diyabet ve ketoasidozu şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Diğer beta adrenerjik agonist ilaç tedavileri ile olduğu gibi levalbuterol 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.

Bu tıbbi ürün az miktarda –her dozda 100 mg’dan daha az- alkol içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Beta-Blokör İlaçlar

Beta-adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar, levalbuterol gibi beta adrenerjik ilaçların pulmoner etkilerini engellemekle birlikte aynı zamanda astımlı hastalarda şiddetli bronkospazma neden olabilirler. Bu yüzden, astımlı hastalar normal şartlarda beta-blokörlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte astımlı hastalarda bazı durumlarda (örneğin miyokart

enfarktüsü sonrası profilaksi gibi) beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımına alternatif olarak kabul edilebilecek seçeneklerin olmadığı 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 ve/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.

Digoksin

10 gün boyunca digoksin almış sağlıklı gönüllü bireylere sırasıyla tek doz intravenöz ve oral rasemik albuterol uygulamasından sonra serum digoksin seviyelerinde ortalama %16-22 oranında düşüşler meydana gelmiştir. Levalbuterol ve digoksin alan obstrüktif solunum yolu hastalığına sahip hastalar için bu bulguların klinik önemi belirsizdir. Yine de digoksin ve levalbuterol almakta olan hastalarda serum digoksin seviyeleri değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri veya Trisiklik Antidepresanlar

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda veya bu tür ilaçların kullanımının bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde LEBUSAL kullanımında son derece dikkatli olunmalıdır, çünkü LEBUSAL'ın içeriğindeki levalbuterolün vasküler sistem üzerindeki etkileri güçlenebilir.

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" dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

LEBUSAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Levalbuterolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda LEBUSAL kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Levalbuterolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEBUSAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEBUSAL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda rasemik albuterol sülfat ile gerçekleştirilen üreme çalışmalarında 50 mg/kg/gün dozlarına kadar oral rasemik albuterol sülfat dozlarının fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEBUSAL'ın içeriğindeki levalbuterolün araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yetişkinlerde ve adölesanlarda

Astımlı yetişkinlerde ve adölesanlarda (n=748) levalbuterol 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

levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA) ile 180 mcg rasemik albuterol HFA-inhaleri ve HFA-134a plasebo inhaleri karşılaştırılmıştır. HFA-134a plasebo inhalerinden daha sık gözlenen ve levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen advers olaylar ağrı, baş dönmesi, astım, faranjit ve rinit 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ağrı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Astım, faranjit, rinit

Levalbuterol 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) levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolünün kullanımına bağlı advers olay bilgisi, gerçekleştirilen 4 haftalık, randomize çift-kör çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada 90 mcg levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA), 180 mcg rasemik albuterol HFA-inhaleri ve HFA-134a plasebo inhaleri uygulanmıştır. HFA-134a plasebo inhalerinden daha sık gözlenen ve levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen advers olaylar kazara yaralanma, kusma, bronşit ve faranjit 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), 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 (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, nefes darlığı, bulantı, sinirlilik, döküntü, taşikardi, titreme, ürtiker. Bu olayların sıklık tahminleri bildirilmemiştir çünkü olaylar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan spontan olarak bildirilmiştir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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, aşırı levalbuterolün kullanımı kalp durmasına ve ölüme neden olabilir.

Tedavi, uygun semptomatik tedavi ile birlikte levalbuterolün bırakılmasını gerektirebilir. Kardiyoselektif beta-reseptör blokörlerin kullanımı düşünülebilir, fakat bu tür bir ilacın bronkospazm yaratma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Diyalizin, levalbuterolün doz aşımı tedavisinde yararlı olup olmayacağına dair yeterli kanıt yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif Beta₂-Adrenoreseptör Agonistleri

ATC kodu: R03AC

Levalbuterol tartarat, adenzin 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. Levalbuterol trakeden terminal bronşiyollere kadar tüm solunum yolu düz kaslarını gevşetir. Artan cAMP konsantrasyonları ayrıca solunum yollarında mast hücrelerinden mediyatörlerin salınımının engellenmesiyle de ilişkilidir. Levalbuterol solunum yolunu gevşetmek için spazmojen bağımsız olarak fonksiyonel antagonist olarak etki gösterir, böylece tüm bronkokonstriktör maruziyete karşı koruyucu olur. Beta₂ adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kaslar üzerinde 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.

Levalbuterol tartarat HFA inhalasyon aerosolün etkinliği ve güvenirliliği 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 levalbuterol tartarat HFA inhalasyon aerosolü (403 hasta), HFA- 134a plasebo inhaleri (166 hasta) ile

karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg albuterol HFA-inhaleri (179 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) değerleri, 90 mcg levalbuterol 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.

Levalbuterol 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 levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü (45 mcg×2) (76 hasta), HFA- 134a plasebo inhaleri (35 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg albuterol HFA-inhaleri (39 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ölçümleri, 90 mcg levalbuterol 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:

Üç büyük çalışmada 4-81 yaşları arasındaki 632 astım hastasının (R)-albuterol plazma konsantrasyonları kullanılarak bir popülasyon farmakokinetiği modeli geliştirilmiştir. 90 mcg levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü veya ölçülü doz inhaleri ile 180 mcg rasemik albuterol alan adölesan/yetişkin ve pediyatrik hastalarda (R)-albuterol için popülasyon farmakokinetiği modelinden elde edilmiş farmakokinetik parametreler Tablo 1'de verilmiştir. Bu farmakokinetik parametreler, verilen rasemik albuterol dozu ile karşılaştırıldığında (R)-albuterole maruziyetin levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü uygulanan pediyatrik hastalarda %30-%32 ve yetişkinlerde %13-16 oranında daha düşük olduğunu göstermektedir. Yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında, 90 mcg levalbuterol verilen pediyatrik hastalarda (R)-albuterol maruziyeti %17 oranında daha düşük olmuştur.

Tablo 1. Ortalama Model-Hesaplı (R)-Albuterol Farmakokinetik Parametreler

Çalışma popülasyonu	Parametre	Tedavi	
		Levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü	Ölçülü doz inhaleri ile rasemik albuterol
Adölesan/Yetişkin Hastalar (≥12 yaş)	C _{maks} (ng/mL)	0.199	0.238
	T _{maks} (sa)	0.54	0.53
	EAA ₍₀₋₆₎ (ng·sa/mL)	0.695	0.798
Pediatrik hastalar (4-11 yaş)	C _{maks} (ng/mL)	0.163	0.238
	T _{maks} (sa)	0.76	0.78
	EAA ₍₀₋₆₎ (ng·sa/mL)	0.579	0.828

Dağılım:

Veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Yayınlanan literatürlerde mevcut bilgiler, insanlarda albuterol enantiyomerlerinin metabolizması için sorumlu primer enzimin SULT1A3 (sülfotransferaz) olduğunu ileri sürmektedir. Rasemik albuterol oral organik kömür uygulamasından sonra inhalasyon yoluyla veya intravenöz olarak uygulandığında (R)- ve (S)-albuterol enantiyomerlerinin arasında konsantrasyon zaman eğrileri altında 3-4 katlık bir fark meydana gelmiştir, (S)-albuterol konsantrasyonları sabit 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)-albuterolün SULT1A3 tarafından tercihen gastrointestinal yoldan metabolize olduğunu ileri sürmektedir.

Eliminasyon:

Albuterol enantiyomerleri eliminasyonun primer yolu böbrekler aracılığıyla (%80-100) ya ana bileşik ya da primer metabolit olarak olmaktadır. İlacın %20'sinden daha azı dışkıda saptanabilmektedir. Rasemik albuterolün intravenöz uygulamasını takiben (R)-albuterol fraksiyon dozunun %25'i ve %46'sı değişmemiş (R)-albuterol olarak idrarla atılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Levalbuterol, 0.31-0.63 mg nebulize doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin levalbuterol tartarat'ın farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin rasemik albuterolün 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 albuterol klerensinde %67 oranında bir düşüş meydana gelmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalara levalbuterolün yüksek dozları uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sprague-Dawley sıçanlarıyla gerçekleştirilen 2 yıllık çalışmada ≥ 2 mg/kg/gün diyetSEL dozlarda rasemik albuterol sülfat, mezovaryum benign düz kas tümörlerinin (leiomyom) insidansında doza bağlı olarak anlamlı ölçüde artışa neden olmuştur (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 30 katı ve mg/m² temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 15 katı). Başka bir çalışmada bu etkinin selektif olmayan beta adrenerjik antagonist olan propranolol ile birlikte uygulanması ile engellendiği gösterilmiştir. CD-1 farelerinde gerçekleştirilen 18 aylık bir çalışmada 500 mg/kg/gün diyetSEL dozlarına kadar olan rasemik albuterol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 3800 katı ve mg/m² temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1800 katı). Golden hamsteriyle gerçekleştirilen 22 aylık bir çalışmada 50 mg/kg/gün diyetSEL dozlarına kadar olan rasemik albuterol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 500 katı ve mg/m² temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 240 katı). Levoalbuterol HCl'nin Ames testinde veya CHO/HPRT Memeli İleri Gen Mutasyon Testi'nde mutajenik olmadığı gösterilmiştir. Levoalbuterol HCl, fare kemik iliğinde in vivo mikronükleus testinde klastojenik olmamıştır. Rasemik albuterol sülfat, CHO hücre kültürlerinde in vitro kromozomal aberasyon testinde negatif bulunmuştur.

Sıçanlarda rasemik albuterol sülfatla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında 50 mg/kg/gün dozlarına kadar olan oral rasemik albuterol sülfat dozlarının fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 750 katı). Rasemik albuterol sülfatın farelerde ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Deri altı yoluyla rasemik albuterol sülfat verilen CD-1 fareleriyle yapılmış bir çalışmada 0.25 mg/kg/gün dozda 111 fetüsün 5'inde (%4,5) (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 2 katı) 2.5 mg/kg/gün dozda 108 fetusun 10'unda (%9,3) yarık damak oluşumu gösterilmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 20 katı). İlaç deri altı yoluyla 0.025 mg/kg/gün dozda uygulandığı zaman yarık damak oluşumunu indüklememiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozundan daha düşük). Yarık damak oluşumu 2.5 mg/kg/gün dozda isoproterenol (pozitif kontrol) ile deri altı yoluyla tedavi edilen 72 fetüsün 22'sinde (%30,5) de meydana gelmiştir. Stride Dutch tavşanlarıyla yürütülen bir üreme çalışmasında 50 mg/kg/gün oral rasemik albuterol sülfat dozu ile tedavi sonrasında 19 tavşanın 7'sinin (%37) kafatasında konjenital çatlaklık gözlenmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levoalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1500 katı). Radyoaktif olarak işaretlenmiş rasemik albuterol sülfat uygulanan hamile sıçanlarda ilaç ile ilişkili maddenin maternal sirkülasyondan fetüse transfer edildiği gösterilmiştir. Rasemik albuterolün pazarlanma süreci boyunca rasemik albuterol ile tedavi gören hastaların çocuklarında nadir olarak yarık damak ve uzuv kusurları dahil çeşitli konjenital anomaliler bildirilmiştir. Annelerden bazıları hamilelikleri boyunca çoklu ilaç tedavisi alıyordu. Rasemik albuterol kullanımı ve konjenital anomaliler arasında ilişki kanıtlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dehidrat Alkol

Oleik Asit

HFA 134a

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin 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

LEBUSAL 50 mcg İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol 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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi B Blok No:88/6

Bakırköy/İSTANBUL

Tel No: 0 212 481 79 52

Faks No: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

238/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:21.12.2011

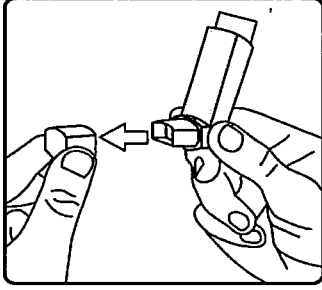
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.06.2012

İnhalasyon spreyinin kullanım talimatı

İnhalasyon spreyinin test edilmesi:

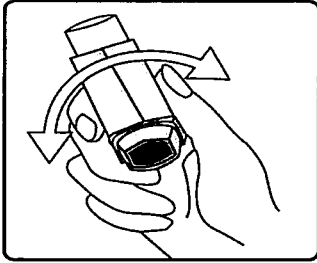


İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon spreyini iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon spreyinin tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve boşluğa sıkım yapmalıdır. İnhalasyon spreyi her sıkımdan önce sallanmalıdır.

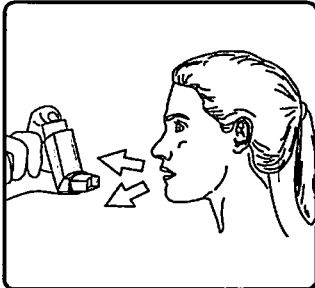
İnhalasyon spreyi bir hafta veya daha uzun süredir kullanılmadığında hastalar ağızlık kapağını çıkarmalı, inhalasyon spreyi ile boşluğa iki kez sıkım yapılmalıdır.

İnhalasyon spreyinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

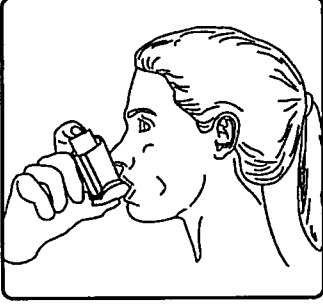
1. İlk resimde gösterildiği gibi ağızlık kapağını çıkarınız. Ağızlığın temiz olduğundan emin olmak için içini ve dışını kontrol ediniz.
2. İnhalasyon spreyinizi her kullanımdan önce iyice çalkalayınız.



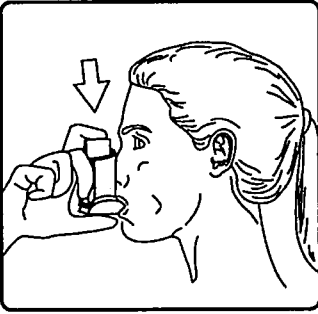
3. İnhalasyon spreyinizi baş parmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.



4. Ağzılığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



5. Ağzınızdan yavaş ve derin nefes alınız ve aynı anda bir puf doz boşaltmak için inhalasyon spreynizin üst kısmına basınız.



6. Nefesinizi birkaç saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağzılığı ağzınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreynizin 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 ağzılığın kapağını hemen kapatınız. Ağzılık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağzılık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 4, 5 ve 6. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon spreyni 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 başlamalıdır.

Inhalasyon spreyinin temizlenmesi

Inhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağınız 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.