

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVODOSE 100 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levosalbutamol Sülfat* 120,47 mcg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 12,87953 mg

*100 mcg Levosalbutamol'e eşdeğer

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Blister

Blisterlenebilen alü folyo içerisinde beyaz toz, inhalasyon için toz içeren blister.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVODOSE, reversibl obstrüktif solunum yolu hastalığı olan 4 yaş ve üzeri çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde bronkospazmın önlenmesinde ve tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin ve pediyatrik astım:

Bronkospazmın akut epizodlarının tedavisinde veya astmatik semptomların önlenmesinde:

4 yaş ve üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde önerilen doz her 4-6 saatte bir, 1 inhalasyon dozunun inhale edilmesidir.

Daha sık doz uygulaması veya daha fazla sayıda inhalasyon dozunun inhale edilmesi önerilmemektedir.

Eğer daha önceki etkili LEVODOSE tedavi dozu yeterli astım kontrolünün sağlanmasında 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.

Uygulama şekli:

LEVODOSE, ağız yoluyla inhalasyon şeklinde kullanılır.

İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

İnhalasyon cihazının kullanımını doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaşın altındaki çocuklarda levosalbutamolün etkinliği ve güvenirliliği belirlenmemiştir. 4 yaş ve üzerindeki çocuklar LEVODOSE’u 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 fonksiyonun izlenmesi yararlı olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LEVODOSE, levosalbutamole, rasemik salbutamole ve içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Paradoksikal Bronkospazm**

Levosalbutamol, diğer inhale beta-adrenerjik agonistler gibi yaşamı tehdit edebilecek paradoksikal bronkospazma neden olabilir. Eğer paradoksikal bronkospazm meydana gelirse levosalbutamol 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 dozda levosalbutamole ihtiyaç duyuyorsa, bu astımın destabilizasyonunun göstergesi olabilir ve antiinflamatuvar tedavi (örneğin kortikosteroidler) için olası ihtiyacın özel olarak göz önünde bulundurulması ile hasta ve tedavi rejiminin yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

Antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

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

Kardiyovasküler etkiler

Levosalbutamol, bazı hastalarda diğer beta-adrenerjik agonistler gibi, kalp atışı, kan basıncı ve/veya semptomlar ile ölçülen, klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere neden olabilir. Bu gibi etkiler önerilen dozlarda levosalbutamol uygulanmasından sonra yaygın olmamasına rağmen, meydana geldiği takdirde, ilacın kullanılmasına devam edilmemesi gerekebilir. Ek olarak beta-agonistlerin T-dalgası düzleşmesi, QTc aralığının uzaması, ve ST segment depresyonu gibi elektrokardiyogram değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların klinik olarak önemi bilinmemektedir. Bu nedenle, levosalbutamol gibi tüm sempatomimetik aminler, kardiyovasküler rahatsızlığı, özellikle koroner yetmezliği, kardiyak ritim bozukluğu, konvülsif hastalığı, hipertansiyonu, hipertiroidizmi, diyabeti olan 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. Ölümün asıl sebebi bilinmemektedir, fakat şiddetli akut astım krizlerinin beklenmeyen gelişimini takiben kardiyak arrest (kalp durması) ve sonrasında gelişen hipoksiden şüphelenilmektedir.

Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları

Ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, anafilaksi ve orofaringeal ödemin seyrek vakaları ile gösterildiği gibi, rasemik salbutamol uygulanmasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Levosalbutamol alırken ani aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenen hastaların klinik değerlendirmesinde aşırı duyarlılık potansiyeli dikkate alınmalıdır

Yüksek doz kullanımı

İntravenöz rasemik salbutamolün yüksek dozlarının mevcut diyabeti ve ketoasidozu şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Diğer beta adrenerjik agonist ilaç tedavileri ile olduğu gibi levosalbutamol bazı hastalarda, muhtemelen hücre içi yer değiştirme ile advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli olan hipokalemiye neden olabilir. Azalma genellikle geçicidir, potasyum ilavesi gerektirmez.

Laktoz uyarısı

LEVODOSE yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktaz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Beta-Blokör İlaçlar

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlar levosalbutamol gibi beta adrenerjik ilaçların pulmoner etkilerini engellemekle kalmaz, aynı zamanda astımlı hastalarda şiddetli bronkospazm üretebilir. Bu yüzden, astımlı hastalar normal olarak beta-blokörlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte miyokart enfarktüsünden sonra profilaksi gibi bazı şartlar altında, astımlı hastalarda beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımına kabul edilebilir seçenekler olmayabilir. Bu durumda, dikkatli kullanılmaları gerekmekte birlikte, kardiyoselektif beta-blokörler düşünülmelidir.

Diüretikler

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (loop veya tiazid diüretikleri gibi) uygulanmasından sonra oluşan EKG değışiklikleri 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 normal gönüllü bireylere sırasıyla tek doz intravenöz ve oral rasemik salbutamol uygulamasından sonra serum digoksin seviyelerinde ortalama %16-22 oranında düşüşler meydana gelmiştir. Levosalbutamol ve digoksin alan obstrüktif solunum yolu hastalığına sahip hastalar için bu bulguların klinik önemi kronik temelde belirsizdir. Yine de digoksin ve levosalbutamol almakta olan hastalarda serum digoksin seviyeleri değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri veya Trisiklik Antidepresanlar

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilen hastalarda veya bu tür ilaçların bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde LEVODOSE kullanımında son derece dikkatli olunmalıdır, çünkü levosalbutamolün 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)

LEVODOSE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

LEVODOSE'un anne sütüne geçişi hakkında bilgi mevcut değildir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEVODOSE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEVODOSE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEVODOSE'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yetişkinlerde ve adölesanlarda

Astımlı yetişkinlerde ve adölesanlarda (n=748) levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile ilgili istenmeyen etki bilgisi, gerçekleştirilen 8 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü 2 çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA) ile 180 mcg rasemik salbutamol HFA-inhaleri ve HFA-134a plasebo inhaleri karşılaştırılmıştır. HFA-134a plasebo inhalerinden daha sık gözlenen ve levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen istenmeyen etkiler ağrı, baş dönmesi, astım, faranjit ve rinit olmuştur.

Levosalbutamol tartarat kullanımına bağlı yan etkiler, görülme sıklığına göre aőaęıda 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

Levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü alan yetişkin ve ergen hastaların en az 2'si tarafından bildirilen ve insidansı %2'den az olan, HFA-134a plasebo inhaleri alanlardan daha fazla oranda gözlenen yan etkiler kist, grip sendromu, viral enfeksiyon, konstipasyon, gastroenterit, miyalji, hipertansiyon, epistaksis, akciğer rahatsızlığı, akne, uçuk, konjunktivit, kulak ağrısı, dismenore, hematüri ve vajinal moniliyasis'dir. Bu çalışmalarında anlamlı ölçüde laboratuvar anormallikleri gözlemlenmemiştir.

Çocuklarda

Çocuklarda (4-11 yaş arası astımlı 150 çocuk) levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile ilgili istenmeyen etki bilgisi, gerçekleştirilen 4 haftalık, randomize çift-kör çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA), 180 mcg rasemik salbutamol HFA-inhaleri ve HFA-134a plasebo inhaleri uygulanmıştır. HFA-134a plasebo inhalerinden daha sık gözlenen ve levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü ile tedavi edilen grupta en az %2 oranında görülen istenmeyen etkiler kazayla yaralanma, kusma, bronşit ve faranjit olmuştur.

Levosalbutamol tartarat kullanımına bağlı yan etkiler, görülme sıklığına göre aőaęıda 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) insidansı düşük ve plasebo dahil tüm tedavi gruplarından karşılaştırılabilir olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimler

Klinik çalışmalardan elde edilen yan etkilere ek olarak, aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası gözlenmiştir. Bu olaylar ciddiyetlerine, bildirilme sıklıklarına ya da 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.

Levosalbutamol diğer sempatomimetik 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 kullanılmasına yönelik beklenen semptomlar aşırı beta-adrenerjik reseptör uyarılması ve/veya advers reaksiyon altında yer alan semptomların herhangi birinin meydana gelmesi veya alevlenmesidir: örneğin, nöbetler, anjina, hipertansiyon veya hipotansiyon, dakikada 200 kalp atışı 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 sempatomimetik ilaçlarda olduğu gibi, aşırı levosalbutamolün kullanımı kalp durmasına ve ölüme neden olabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Selektif Beta-2-Adrenoreseptör Agonistleri

ATC kodu: R03AC

Levosalbutamol, adenzin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'adenozin monofosfata dönüşümünü katalizleyen bir enzim olan hücre içi adenil siklazda 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 aktivasyonu ile ilişkilidir. Protein kinaz A miyozin fosforilasyonunu inhibe eder ve hücre içi iyonik kalsiyum konsantrasyonlarını düşürür, bu da kas rahatlamasıyla sonuçlanır. Levosalbutamol trakeden terminal bronşiyollere kadar tüm solunum yolu düz kaslarını rahatlatır. Artan cAMP konsantrasyonları ayrıca solunum yollarında mast hücrelerinden mediyatörlerin salınımının engellenmesiyle de ilişkilidir. Levosalbutamol solunum yolunu rahatlatmak için bronkokonstriksiyonda rol oynayan spazmojenen bağımsız olarak fonksiyonel antagonist olarak etki gösterir, böylece tüm bronş ve bronşiyolleri bronkokonstriktör sorunlara karşı koruyucu olur. Beta₂ adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kaslar üzerinde en etkili reseptörler olarak tanımlanmakla birlikte, veriler insan kalbinde %10-50'si beta₂ adrenerjik reseptörler olan beta-reseptörlerin olduğunu göstermektedir. Ancak bu reseptörlerin kesin fonksiyonu kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, tüm beta adrenerjik agonist ilaçlar bazı hastalarda nabız atışı, kan basıncı, semptomlar ve/veya elektrokardiyografik değişimler ile ölçülen önemli kardiyovasküler etkiye sebep olabilirler.

Levosalbutamol tartarat HFA inhalasyon aerosolün etkinliği ve güvenilirliği yaşları 12-81 arasında değişen 748 yetişkin ve adölesan astım hastasında 8 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü 2 çalışmada değerlendirilmiştir. 2 çalışmada levosalbutamol tartarat HFA inhalasyon aerosolü (403 hasta), HFA-134a plasebo inhaleri (166 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg rasemik salbutamol HFA-134a inhaleri (179 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1

saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ölçümleri, 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolünün (iki inhalasyon) plaseboya göre FEV₁'de anlamlı oranda daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. İkinci çalışmadan elde edilen sonuçlar birinci çalışmanın sonuçları ile benzer olmuştur.

Levosalbutamol tartarat HFA inhalasyon aerosolünün etkinliği ve güvenilirliği yaşları 4-11 arasında değişen 150 pediyatrik astım hastasında 4 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolü (45 mcg×2) (76 hasta), HFA-134a plasebo inhaleleri (35 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan rasemik salbutamol HFA-134a inhaleleri (39 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ölçümleri, 90 mcg levosalbutamol tartarat inhalasyon aerosolünün plaseboya göre FEV₁'de anlamlı oranda daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar yetişkinlerle gerçekleştirilen etkinlik bulgularıyla tutarlı olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Tablo 1. Ortalama Model-Hesaplı (R)-Salbutamol Farmakokinetik Parametreleri

Çalışma popülasyonu	Parametre	Tedavi	
		Levosalbutamol inhalasyon aerosolü	Ölçülü doz inhaleri ile rasemik salbutamol
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 literatürlerdeki mevcut bilgiler, insanlarda salbutamol enantiyomerlerinin metabolizmasından sorumlu primer enzimin SULT1A3 (sülfotransferaz) olduğunu ileri sürmektedir. Rasemik salbutamol oral organik kömür uygulamasından sonra inhalasyon yoluyla veya intravenöz olarak uygulandığında (R)- ve (S)-salbutamol enantiyomerlerinin konsantrasyon zaman eğrileri altındaki alan arasında 3-4 katlık bir fark meydana gelmiştir, (S)-salbutamol konsantrasyonları devamlı olarak daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, organik kömür ön tedavisi olmadan, ya oral ya da inhalasyon uygulaması sonrasında farklılıklar 8-24 kat olmuştur. Bu durum (R)-salbutamolün muhtemelen SULTT1A3 tarafından gastrointestinal yoldan metabolize olduğunu ileri sürmektedir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin levosalbutamolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin rasemik salbutamolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi kreatinin klerensi 7-53 mL/dak olan 5 kişide değerlendirilmiştir ve sonuçlar, sağlıklı gönüllü bireylerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Böbrek hastalığının yarı-ömür üzerinde etkisi olmamakla birlikte, rasemik salbutamol klerensinde %67 oranında bir düşüş meydana gelmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalara salbutamolün yüksek dozları uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sprague-Dawley sıçanlarıyla gerçekleştirilen 2 yıllık çalışmada ≥ 2 mg/kg/gün diyetsetel dozlarda rasemik salbutamol sülfat, mezovaryum benign düz kas tümörlerinin insidansında doza bağlı olarak anlamlı ölçüde artışa neden olmuştur (mg/m^2 temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 30 katı ve mg/m^2 temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 15 katı). 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 diyetsetel dozlarına kadar olan rasemik salbutamol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m^2 temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 3800 katı ve mg/m^2 temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1800 katı). Golden hamsteriyle gerçekleştirilen 22 aylık bir çalışmada 50 mg/kg/gün diyetsetel dozlarına kadar olan rasemik salbutamol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır (mg/m^2 temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 500 katı ve mg/m^2 temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 240 katı). Levosalbutamol HCl'nin Ames testinde veya CHO/HPRT Memeli İleri Gen Mutasyon Testi'nde mutajenik olmadığı gösterilmiştir. Levosalbutamol HCl, fare kemik iliğinde in vivo mikronükleus testinde klastojenik olmamıştır. Rasemik salbutamol sülfat, CHO hücre kültürlerinde in vitro kromozomal aberasyon testinde negatif bulunmuştur. Sıçanlarda rasemik salbutamol sülfatla

gerçekleştirilen üreme çalışmalarında 50 mg/kg/gün dozlarına kadar olan oral rasemik salbutamol sülfat dozlarının fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 750 katı). Rasemik salbutamol sülfatın farelerde ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Deri altı yoluyla rasemik salbutamol 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 levosalbutamol 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 levosalbutamol 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 levosalbutamol 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 salbutamol sülfat dozu ile tedavi sonrasında 19 tavşanın 7'sinin (%37) kafatasında konjenital çatlaklık gözlenmiştir (mg/m² temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levosalbutamol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1500 katı). Radyoaktif olarak işaretlenmiş rasemik salbutamol sülfat uygulanan hamile sıçanlarda ilaç ile ilişkili maddenin maternal sirkülasyondan fetüse transfer edildiği gösterilmiştir. Rasemik salbutamolün pazarlanma süreci boyunca rasemik salbutamol 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 salbutamol kullanımı ve konjenital anomaliler arasında ilişki kanıtlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LEVODOSE 100 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, 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

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/12

Zeytinburnu /İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

243/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.07.2012

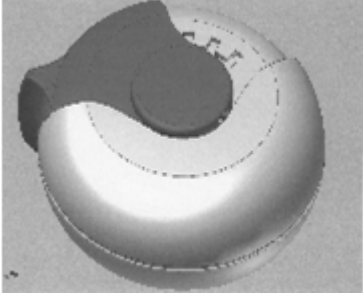
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

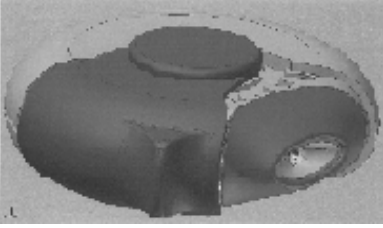
KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak doz halde doz halde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazı'nın üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazı'nı kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacağınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

LEVODOSE İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda inhalasyon cihazını korur.

1.Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazının ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2.İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız, asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız, nefesi burnunuzdan değil, inhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3.Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.