

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVALİN 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

İnhalasyon 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

LEVALİN, reversibl obstrüktif solunum yolu hastalığı olan 4 yaş ve üzeri çocuklarda, adölesanlarda 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, 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 LEVALİN 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.

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 LEVALİN ile birlikte uygun bir hava odacığı kullanması önerilir.

#### **Uygulama şekli:**

LEVALİN, sadece inhalasyon yolu ile uygulanır.

İnhalasyon spreyinin doğru kullanımını 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 LEVALİN uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel doz önerisi bulunmamaktadır.

##### **Pediyatrik popülasyon (4 yaş ve üzeri çocuklar):**

4 yaş ve altı çocuklarda levalbuterol tartarat'ın etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. 4 yaş ve üzerindeki çocuklar LEVALİN'i yetişkinler için önerilen dozlarda kullanabilirler (4.2. Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız).

##### **Geriatrik popülasyon:**

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

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

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Paradoksal Bronkospazm

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

#### Astımın kötüleşmesi

Birkaç saatlik periyottan sonra astım akut olarak veya birkaç gün veya daha uzun zaman sonra kronik olarak kötüleşebilir. Eğer hastalar her zamankinden daha fazla dozda levalbuterole 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

Levalbuterol, 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 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 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 kullanımına ilişkin olarak ölümler bildirilmiştir. Ölümün asıl sebebi bilinmemektedir, fakat şiddetli akut astım krizlerinin beklenmeyen gelişmesini takiben kardiyak arrest (kalp durması) ve sonrasında gelişen hipoksiden şüphelenilmektedir.

#### Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları

Ürtiker, anjiyoödem, kızarıklık, bronkospazm, anafilaksi ve orofaringeal ödemin seyrek vakaları ile gösterildiği gibi rasemik albuterol uygulanmasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Levalbuterol alırken ani aşırı duyarlılık yaşayan 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 hücre içi yer değiştirme ile advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli olan hipokalemiye neden olabilir. 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**

Diğer kısa-etkili sempatomimetik aerosol bronkodilatörler veya epinefrin LEVALİN 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 levalbuterol gibi beta adrenerjik ilaçların pulmoner etkilerini engellemekle kalmaz, aynı zamanda astımlı hastalarda şiddetli bronkospazm üretebilirler. 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 gerekmele birlikte, kardiyoselektif beta-blokörler düşünölmelidir.

#### Diüretikler

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (loop veya tiazid diüretikleri) 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. Levalbuterol ve digoksin alan obstrüktif solunum yolu hastalığına sahip hastalar için bu bulguların klinik önemi kronik temelde 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 edilen hastalarda veya bu tür ilaçların bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde LEVALİN kullanımında son derece dikkatli olunmalıdır, çünkü levalbuterolün vasküler sistem üzerindeki etkileri güçlenebilir.

#### **Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popölasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **Pediyatrik popölasyon:**

Pediyatrik popölasyona 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)**

LEVALİN 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 LEVALİN kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlarda rasemik albuterol sülfatla 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**

LEVALİN'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bildirilmemiştir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Astımlı yetişkinlerde ve adölesanlarda (n=748) levalbuterol 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 levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA) ile 180 mcg salbutamol 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 istenmeyen etkiler ağrı, baş dönmesi, astım, faranjit ve rinit olmuştur.

#### Yetişkinlerde

Levalbuterol tartarat kullanımına bağlı yan etkiler 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 yan etkiler kist, grip sendromu, viral enfeksiyonu, kabızlık, gastroenterit, miyalji, hipertansiyon, burun kanaması, akciğer rahatsızlığı, akne, uçuk, konjonktivit, kulak ağrısı, dismenore, hematuri ve vajinal moniliiasis'dir. Bu çalışmalarda anlamlı ölçüde laboratuvar anormallikleri gözlemlenmemiştir.

#### Çocuklarda

Çocuklarda (4-11 yaş arası astımlı 150 çocuk) levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü ile ilgili istenmeyen etki bilgisi, gerçekleştirilen 4 haftalık, randomize çalışmadan elde edilmiştir. Çalışmada 90 mcg levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü (HFA), 180 mcg salbutamol 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 istenmeyen etkiler kazayla yaralanma, kusma, bronşit ve faranjit olmuştur.

Levalbuterol tartarat kullanımına bağlı yan etkiler 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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Kusma

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Bronşit, faranjit

Sistemik beta-adrenerjik istenmeyen etkilerin insidansı (örneğin titreme, sinirlilik) düşük ve plasebo dahil tüm tedavi gruplarından karşılaştırılabilir olmuştur.

### **Pazarlama sonrası deneyimler**

Klinik çalışmalarda elde edilen yan etkilere ek olarak, aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası gözlenmiştir. Bu olaylar ciddiyetlerine, bildirilme sıklığına ya da beta-aracılı mekanizmasına göre seçilmiştir: anjiyoödem, anafilaksi, aritmiler (atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistoller dahil), astım, göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı, bulantı, sinirlilik, raş, taşikardi, titreme, ürtiker. Bu olayların sıklık tahminleri bildirilmemiştir çünkü olaylar spontan olarak bilinmeyen büyüklükte bir popülasyondan gelmiştir.

Levalbuterol diğer semptomimetik ilaçlar gibi hipertansiyona, anjinaya, vertigo, santral sinir sistemi uyarısına, uykusuzluğa, baş ağrısına ve orofarinksin kurummasına ya da iritasyonuna sebep olabilir.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Beta-adrenerjik reseptörlerin aşırı dozda kullanılmasına yönelik herhangi bir semptom meydana gelmesi veya semptomların alevlenmesine yönelik istenmeyen etkiler takipte



listelenmiştir; örneğin, nöbetler, anjin, hipertansiyon veya hipotansiyon, dakikada 200 kalp atışı ile taşikardi, düzensiz kalp atışı, sinirlilik hali, titreme, ağız kuruluğu, kalp çarpıntısı, mide bulantısı, baş dönmesi, halsizlik, kırgınlık ve uykusuzluk. Hipokalemi de meydana gelebilir. Bütün semptomimetik ilaçlarda olduğu gibi, levalbuterolün kötü kullanımı kalp durmasına ve ölüme neden olabilir.

Tedavi uygun semptomatik tedavi ile birlikte levalbuterolün bırakılmasını gerektirebilir. Kardiyoselektif beta-reseptör blokörlerin uygun kullanımı düşünülebilir, fakat bu tarz 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 Beta-2-Adrenoreseptör Agonistleri

ATC kodu: R03AC

Levalbuterol tartarat, 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 beta<sub>2</sub> adrenerjik-agonisttir. Solunum yolu düz kasları üzerindeki beta<sub>2</sub> 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 amiyozin fosforilasyonunu inhibe eder ve hücre içi iyonik kalsiyum konsantrasyonlarını düşürür, bu da kas rahatlamasıyla sonuçlanır. Levalbuterol trakeden terminal bronşiyollere kadar tüm solunum yolu düz kaslarını rahatlatır. Artan cAMP konsantrasyonları ayrıca solunum yollarında mast hücrelerinden mediyatörlerin salınımının engellenmesiyle de ilişkilidir. Levalbuterol solunum yolunu rahatlatmak için bronkokonstriksiyonda rol oynayan spazmojenden bağımsız olarak fonksiyonel antagonist olarak etki gösterir, böylece tüm bronş ve bronşiyolleri bronkokonstriktör sorunlara karşı koruyucu olur. Beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kaslar üzerinde en etkili reseptörler olarak tanımlanmakla birlikte, veriler insan kalbinde %10-50'si beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptörler olan beta-reseptörler 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.

Levalbuterol 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 levalbuterol tartarat HFA inhalasyon aerosolü (403 hasta), HFA- 134a plasebo inhaleleri (166 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg salbutamol HFA-inhaleleri (179 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV<sub>1</sub>) ölçümleri, 90 mcg levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolünün (iki inhalasyon) plaseboya göre FEV<sub>1</sub>'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 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 levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolü (45 mcg×2) (76 hasta), HFA- 134a plasebo inhaleleri (35 hasta) ile karşılaştırılmıştır ve çalışmalarda pazarlanan 180 mcg salbutamol HFA-inhaleleri (39 hasta) aktif kontrol olarak yer almıştır. Seri halde ölçülen 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV<sub>1</sub>) ölçümleri, 90 mcg levalbuterol tartarat inhalasyon aerosolünün plaseboya göre FEV<sub>1</sub>'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 inhaleleri 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 ( $\geq 12$ yaş)	$C_{maks}$ (ng/mL)	0.199	0.238
	$T_{maks}$ (sa)	0.54	0.53
	EAA <sub>(0-6)</sub> (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 <sub>(0-6)</sub> (ng·sa/mL)	0.579	0.828

**Dağılım:**

Veri mevcut değildir.

**Biyotransformasyon:**

Yayınlanan literatürlerde mevcut bilgiler insanlarda salbutamol enantiyomerlerinin metabolizması için sorumlu esas enzimin SULT1A3 (sülfotransferaz) olduğunu ileri sürmektedir. Rasemik salbutamol oral organik kömür uygulamasından sonra inhalasyon yoluyla veya intravenöz olarak uygulandığında (R)- ve (S)-salbutamol enantiyomerlerinin arasında konsantrasyon zaman eğrileri altında 3-4 katlık bir fark meydana gelmiştir, (S)-salbutamol 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)-salbutamolun SULTT1A3 tarafından tercihen gastrointestinal yoldan metabolize olduğunu ileri sürmüştür.

**Eliminasyon:**

Salbutamol 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 salbutamolun intravenöz uygulamasını takiben (R)-salbutamol fraksiyon dozunun %25'i ve %46'sı değişmemiş (R)-salbutamol 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  $\geq 2$  mg/kg/gün diyetel dozlarda rasemik albuterol sülfat mezovaryum çizgili kas lifi tümörlerinin insidansında anlamlı ölçüde doza bağlı artışa neden olmuştur ( $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 30 katı ve  $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 15 katı). Başka bir çalışmada bu etkinin rasemik albuterol sülfatın selektif olmayan beta adrenerjik antagonist olan propranolol ile birlikte uygulanması ile engellendiğini göstermiştir. CD-1 farelerinde gerçekleştirilen 18 aylık bir çalışmada 500 mg/kg/gün diyetel dozlarına kadar rasemik albuterol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır ( $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 3800 katı ve  $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1800 katı). Golden hamsteriyle gerçekleştirilen 22 aylık bir çalışmada 50 mg/kg/gün diyetel dozlarına kadar rasemik albuterol sülfat dozları tümör oluşumuna neden olmamıştır ( $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 500 katı ve  $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 240 katı). Levalbuterol HCl Ames testinde veya CHO/HPRT Memeli İleri Gen Mutasyon Testi'nde

mutajenik olmamıştır. Levalbuterol HCl fare kemik iliğinde in vivo mikronükleus testinde klastrojenik olmamıştır. Rasemik albuterol CHO hücre kültürlerinde in vitro kromozomal aberasyon testinde negatif olmuştur. Sıçanlarda rasemik albuterol sülfatla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında 50 mg/kg/gün dozlarına kadar oral rasemik albuterol sülfat dozlarının fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir (mg/m<sup>2</sup> temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol 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 (mg/m<sup>2</sup> temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 2 katı) 2.5mg/kg/gün dozda 108 fetusun 10'ünde yarı damak oluşumu gösterilmiştir (mg/m<sup>2</sup> temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 20 katı). İlaç deri altı yoluyla 0.025 mg/kg/gün dozda uygulandığı zaman yarı damak oluşumunu etkilememiştir (mg/m<sup>2</sup> temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozundan daha düşük). Yarı damak oluşumu 2.5 mg/kg/gün dozda isoproterenol (pozitif kontrol) ile deri altı yoluyla tedavi edilen 72 fetüsün 22'sinde 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 kafatasında konjenital çatlaklık gözlenmiştir (mg/m<sup>2</sup> temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol tartarat inhalasyon dozunun yaklaşık 1500 katı). Radyoaktif olarak işaretlenmiş rasemik albuterol sülfat uygulanan hamile sıçanlarda ilaç ilişkili maddenin maternal sirkülasyondan fetüse transfer edildiği gösterilmiştir. Rasemik albuterolün pazarlanma süreci boyunca rasemik albuterol ile tedavi gören hastaların çocuklarında nadir olarak yarı 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 ÖZELLİKLERİ**

### **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. Direk gün ışığından ve donmaktan koruyunuz. Aerosol kutusu delinmemeli, boş olsa bile kırılmamalı, ateşten uzak tutulmalıdır.

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

LEVALİN 50 mcg İnhalasyon için ölçülü dozlu aerosol 200 dozluk aerosol tüplerde karton kutu ile beraber 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](mailto:info@mentisilac.com.tr)

**8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

238/42

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

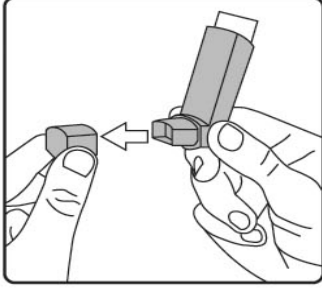
İlk ruhsat tarihi:21.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

## İnhalasyon spreyinin kullanım talimatı

İnhalasyon spreyinin test edilmesi:

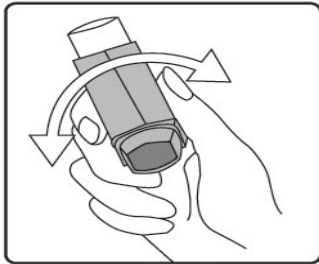


İlk kez kullanımdan önce hastalar ağızlık kapağını, kapağın yanlarından hafifçe sıkarak çıkarmalı, inhalasyon spreyini iyi bir şekilde sallamalı, baş parmak ağızlığın altında inhalasyon spreyinin tabanında olacak şekilde parmaklar ve baş parmak arasında tutmalı ve inhalasyon spreyinin çalıştığından emin olmak için sayaç 200'ü gösterene kadar 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 spreyi tarafından sayaç üzerinde aktifleştirilen sayı her sıkımda birer birer geriye sayar.

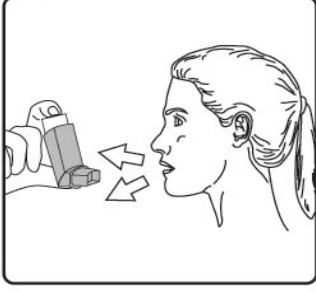
İnhalasyon spreyinizi kullanacağınız zaman oturunuz veya ayakta dik durunuz.

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 başparmağınız ağızlığın altında, inhalasyon spreyinizin tabanında olacak şekilde dik tutunuz.

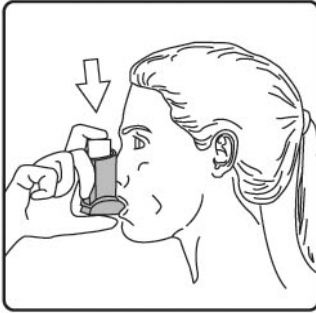




4. Ağızlığı dişlerinizin arasına koyunuz ve dudaklarınızı sıkıca kapatınız.



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



6. Nefesinizi birkaç saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar tutunuz ve ağızlığı ağızınızdan çıkarıp parmağınızı inhalasyon spreyinizin üst kısmından çekiniz.



7. Her bir puf ilaç alımı arasında yaklaşık yarım dakika bekleyiniz ve sonra 3-7. basamakları tekrarlayınız.

8. Daha sonra, ağızınızı su ile çalkalayınız ve tükürünüz. Bunu yapmanız ağızınızda pamukçuk oluşumunun ve ses kısıklığının önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir.
9. Kullanımdan sonra tozdan korumak için ağızlığın kapağını hemen kapatınız. Ağızlık kapağı doğru bir şekilde yerleştirildiğinde tam yerine oturacaktır. Eğer yerine oturmuyorsa, ağızlık kapağını diğer yöne çeviriniz. Çok fazla güç uygulamayınız.

Hastalar 5, 6 ve 7. basamakları hızlı bir şekilde yapmamalıdır. Hastaların inhalasyon spreyini 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 başlamalıdırlar.

Hastalar sayaç 020'yi gösterdiğinde inhalasyon spreyini değiştirmeyi göz önünde bulundurmalıdırlar. Sayaç 000'ı gösterdiğinde önerilen tüm puflar kullanılmış olduğundan inhalasyon spreyini kullanmayı durdurmalıdırlar. Sayaç 000'ı gösterdiğinde inhalasyon spreyi değiştirilmelidir.

Hastalar sayaç üzerindeki sayıları asla değiştirmemeli veya metal tüpten sayacı çıkarmamalıdırlar. Sayaç sıfırlanamaz ve daimi olarak metal tüpe bağlıdır.

### **İnhalasyon spreyinin temizlenmesi**

İnhalasyon spreyinizi haftada en az bir kez temizleyiniz.

1. Ağızlık kapağınızı 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.