

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBIVENT® Ölçülü Doz Inhalatörlü Aerosol, 10 mL – 200 Ölçülü doz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her ölçülü doz;

21 mikrogram (8r)-3a-Hidroksi-8-izopropil-1a,5a-tropanyum bromür (±)-tropat monohidrat

= İpratropium bromür monohidrat (INN)

(20 mikrogram ipratropium bromür anhidr'e eşdeğer)

ve,

120 mikrogram di[(RS)-2-ters-bütülamino-1-(4-hidroksi-3-hidroksimetil-fenil)etanol] sülfat

= Salbutamol sülfat (INN)

(100 mikrogram salbutamol baza eşdeğer)

içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ölçülü doz inhalatörlü aerosol

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Günde dört kez iki inhalasyon.

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

Günde 12 inhalasyon geçilmemelidir.

Uygulama şekli:

Kullanım talimatı için bölüm 6.6'dan sonraki bölüme bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: COMBIVENT® karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hasta popülasyonlarında dikkatle kullanılmalıdır.

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

Geriyatrik popülasyon: COMBIVENT® yaşlı kişilerde yukarıda verilen dozlarda kullanılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

COMBIVENT® Ölçülü Doz İnhalatörlü Aerosol aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İlacın bileşenlerinden herhangi birine, atropine veya türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlar,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati,
- Taşiaritmi,
- Soya, soyada bulunan lesitin ve yer fıstığına karşı allerji öyküsü bulunan hastalar; bu tür hastalarda, soya lesitini içermeyen COMBIVENT® Tek Dozluk Flakon kullanılabilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sadece inhalasyon içindir.

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

Aerosol şeklindeki ipratropium bromür tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile kombine halde göze kaçtığına, oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında artış, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiği bildirilen izole vakalar vardır.

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

Hastalara COMBIVENT® Ölçülü Doz İnhalatörlü Aerosol'ün doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Gözlerin COMBIVENT® aerosol ile temas etmemesi için dikkatli olunmalıdır.

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

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

- Yeterince kontrol altında olmayan diabetes mellitus,
- Yakınlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü,
- şiddetli organik kalp veya damar hastalıkları,
- Hipertiroidizm,
- Feokromositoma,
- Dar açılı glokom riski,
- Prostat hipertrofisi,
- Mesane boynu obstrüksiyonu,
- Myastenia gravis.

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

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

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozukluklarına daha yatkın olabilirler.

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

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

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ksantin türevlerinin, diğer beta-adrenerjiklerin ve antikolinerjiklerin birlikte uygulanması yan etkileri artırabilir.

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi: COMBIVENT®'in insanlarda gebelik sırasındaki güvenliği belirlenmemiştir. Gebelik sırasında ve özellikle ilk üç ay içerisinde, gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili olağan önlemlere uyulmalıdır. COMBIVENT® gebelikte sadece fetus ve anne üzerinde dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapılarak kullanılmalıdır. Ayrıca gebeliğin üçüncü trimesterinde özel bir dikkat gereklidir. Combivent®'in uterus kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisi dikkate alınmalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi: Salbutamol sülfat ve ipratropium bromür muhtemelen süte geçerler ve bunların yeni doğan üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Yağda erimeyen kuaterner bazlar anne sütüne geçmekle birlikte ipratropium bromürün, özellikle de inhalasyon yoluyla alındığında, bebekte önemli düzeylere ulaşabilme olasılığı uzaktır. Bebeğini emziren bir anneye COMBIVENT® verilirken dikkatli olunması gerekir. COMBIVENT® kullanmanın

yararları, yenidoğan üzerindeki olası tehlikelere karşı tartılmalı ve beklenen yarar yenidoğan üzerindeki herhangi olası bir riske üstün gelmediği sürece kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite: COMBIVENT® ile insan fertlitesi üzerindeki etkisi konusunda çalışma yürütülmemiştir. İpratropium bromür ve salbutamol ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda fertlitate üzerinde advers etki görülmemiştir (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

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

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

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

Çok yaygın	≥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: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık, dil, dudaklar ve yüzde anjiyoödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

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 (örn. diyare, konstipasyon, kusma), ağızda ödem, stomatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları

Seyrek: Hiperhidroz, döküntü, ürtiker, pruritus

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda zayıflık, miyalji

Böbrek ve idrar 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, doz uygulamasından sonra hırıltılı solumada ani artış ve soluk darlığıyla kendisini gösteren paradoksal bronkospazm oluşabilir. Paradoksal bronkospazm çabuk etkili bir inhale bronkodilatöre yanıt verir ve derhal tedavi edilmelidir. COMBIVENT®'e hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekiyorsa alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

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

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

Tedavi

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

Beta-reseptör blokörleri, tercihen beta₁-selektif olanları, spesifik antidotlar olarak uygundur; ancak, bronşiyal obstrüksiyonda muhtemel bir artış dikkate alınmalıdır ve doz, bronşiyal astımı olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Adrenerjikler ve diğer obstrüktif havayolu hastalıkları ilaçları
ATC kodu: R03AK04

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

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

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

COMBIVENT[®], 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.

Geri dönüşümlü bronkospazmı olan hastalar üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarda COMBIVENT[®]'in, her iki bileşeninden daha büyük bir bronkodilatör etkiye sahip olduğu ve istenmeyen etkilerde herhangi bir artışın bulunmadığı ortaya konulmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İpratropium bromür

Emilim:

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

Dağılım ve Biyotransformasyon:

İpratropium bromür, kan-beyin bariyerini geçmez. Terminal eliminasyon fazındaki yarılanma ömrü, intravenöz uygulamadan sonra belirlendiği üzere, 1.6 saat civarındadır.

Eliminasyon:

İpratropium bromür, intravenöz uygulamadan sonra alınan dozun %46'sı oranında böbrekler yoluyla atılır. İlaç ve metabolitlerinin eliminasyon yarılanma ömrü, radyoaktif işaretleme ile belirlendiği şekliyle 3.6 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Salbutamol sülfat

Emilim:

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

Dağılım ve Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

İpratropium bromür ve salbutamol sülfatın birlikte nebülize edilmelerinin, her iki bileşen için de sistemik emilimi potansiyalize etmediği ve bu nedenle COMBIVENT®'in aditif aktivitesinin, inhalasyon sonrasında akciğer üzerindeki kombine lokal etkiye bağlı olduğu gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

COMBIVENT®'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.

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

Salbutamol farelerde yüksek dozlarda yarık 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 karsinogenesis çalışmaları neoplastik özellikleri yönleriyle incelenmişlerdir.

Farelerde, ama sıçanlarda ve köpeklerde değil, oral salbutamol uygulamasından sonra, insanlarda kullanılan inhalasyon dozlarının 100 katından daha yüksek dozlarda, mezovaryum leiomyoması insidansında artış gözlemlenmiştir. 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, karsinogenik potansiyel ortaya çıkmamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Soya lesitini
Propelan 11
Propelan 12
Propelan 114

6.2 Geçimsizlikler

COMBIVENT® Ölçülü Doz İnhalatörlü Aerosolün bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

COMBIVENT® Ölçülü Doz İnhalatörlü Aerosolün raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

15 °C - 30 °C arasında oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Aerosol tüpü yüksek ısıda bırakılmamalı ve delinmemelidir.
Direkt güneş ışığından ve donmaktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

COMBIVENT® Ölçülü Doz İnhalatörlü Aerosol, 200 ölçülü doz içeren 17 mL' lik alüminyum tüplere doldurulmuş 10 mL süspansiyon içerir.

COMBIVENT® Ölçülü Doz İnhalatörlü Aerosol'ün ana kabı 4 ana parçadan oluşmaktadır:

1. Alüminyum Tüp
2. Valf
3. Ağızlık
4. O-halkası

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

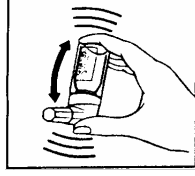
Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım Talimatı

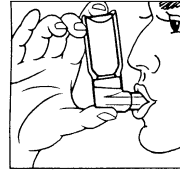
Cihazın ilk kez kullanımından önce aerosol tüpünü çalkalayınız ve iki kez boŐa püskürtünüz.

Her kullanım öncesinde aşağıdaki kurallara uyulmalıdır:

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



(Őekil 1)



(Őekil 2)

3. Soluğunuzu tam olarak veriniz.
4. Ölçülü doz aerosol tüpünü Őekil 2'de g r ld Ğu gibi tutunuz ve ağzlık parçasını dudaklarınızın arasına yerleŐtiriniz. Ok iŐareti ve tüpün tabanı yukarıya bakıyor olmalıdır.
5. Mümkün olduğu kadar derin bir soluk alırken, aynı anda aerosol tüpünün tabanına sıkıca bastırınız, bu hareket bir ölçülü doz ilacın serbest bırakılmasını sağlar. Soluğunuzu birkaç saniye tuttuktan sonra, ağzlık parçasını ağzınızdan çıkarınız ve soluğunuzu veriniz. İkinci bir inhalasyon için, aynı iŐlemler tekrarlanmalıdır.
6. Kullandıktan sonra, koruyucu kapağı yerine takınız.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ő.
Eski Büyükdere Cad., USO Center
No: 61, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

103/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 15.12.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ