

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAZOKS® %0,01+%0,06 burun spreyi, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

1 ml çözelti 0,10 mg oksimetazolin hidroklorür ve 0,60 mg ipratropium bromür içerir.

Bir püskürtme (yaklaşık 140 mL) 14 mcg oksimetazolin hidroklorür ve 84 mcg ipratropium bromür içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml sprey, benzalkonyum klorür (0,15 mg) içermektedir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Burun spreyi çözeltisi.

Berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Soğuk algınlığı ile ilişkili nazal konjesyon ve rinorenin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde: Her bir burun deliğine günde 2-3 defa 1 püskürtme NAZOKS® uygulanır.

NAZOKS® için belirlenmiş tek bir doz, günde 3 defadan daha fazla uygulanmamalıdır. 4 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Önerilenden daha yüksek dozajlar, yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılabilir.

Yinelenen kullanımdan önce birkaç günlük tedavisiz bir dönem geçmelidir.

Uygulama şekli:

NAZOKS®, intranazal uygulama içindir.

Birinci uygulamadan önce, sprey havaya dağılana kadar, birkaç pompalama hareketi yapılarak pompa kullanıma hazır hale getirilir. Daha sonraki kullanımlarda buna ihtiyaç yoktur ve sprey hemen kullanılabilir. Ancak 6 günden daha fazla kullanılmadığında tekrar birkaç defa havaya pompalama hareketi yapılarak pompa kullanıma hazır hale getirilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: NAZOKS®, sadece yetişkinlere verilebilir; 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Geriatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Atropin veya türevlerine, etkin bileşenlere veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı hassasiyet durumunda kullanılmamalıdır.

Rinitis sikkası olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Diğer semptomimetik dekonjestanlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

NAZOKS[®], feokromasitomali hastalarda kullanılmamalıdır.

NAZOKS[®]'un içeriğinde koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür bulunması nedeniyle, bu maddeye aşırı hassasiyeti olduğu bilinenlerde kullanılmamalıdır.

NAZOKS[®]'un içeriğindeki etkin madde konsantrasyonu yetişkinler için tasarlanmıştır; bu nedenle 18 yaşından küçüklerde kullanım için uygun değildir.

Burun deliklerinin derisinde veya iç yüzeyinde enflamasyon varsa veya burun içinde krut varsa kullanılmamalıdır.

NAZOKS[®], transsfenoidal hipofizektomiden veya dura materi açıkta bırakan diğer cerrahi girişimlerden sonra kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oksimetazolin hidroklorür

Aşağıdaki durumlarda bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır:

- Kardiyovasküler sistem hastalıkları,
- Angina dahil olmak üzere kalp hastalığı,
- Karaciğer ve böbrek bozuklukları
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte eş zamanlı kullanım veya son 14 gün içinde MAOI kullanımı
- Artmış göz içi basıncı (özellikle dar açılı glokom),
- Diabetes Mellitus,
- Hipertansiyon,
- Prostat hipertrofisi,
- Hipertiroidi.

Rebound etki ve ilaca bağlı rinitten kaçınmak amacıyla arka arkaya 4 günden uzun süre ile kullanılmamalıdır. Akut alevlenmeler dışında oksimetazolin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Doz aşımından kaçınılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozajlar, yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılabilir.

Aşağıdakilerden herhangi biri meydana gelirse NAZOKS[®] kullanımı durdurulmalıdır;

- Halüsinasyonlar
- Huzursuzluk
- Uyku bozuklukları

Dekonjestan özellikteki rinolojik ajanların sürekli kullanımı etkilerini azaltabilir. Lokal olarak uygulanan rinolojik ajanların suistimali mukoza atrofisine ve rinitis medikamentoza ile birlikte reaktif hiperemiye yol açabilir.

İpratropium bromür

Antikolinergik ajanlar, dar-açılı glokom ya da prostat hiperplazisi veya mesane çıkış obstrüksiyonu bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kistik fibrozlu hastalar gastrointestinal motilite bozukluklarının gelişmesine eğilimli olabilirler, bu nedenle, diğer antikolinergikler gibi ipratropium bromür de bu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

İpratropium bromür, kullanımından sonra nadiren ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, orofarenjiyal ödem ve anafilaksi olguları şeklinde ani aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür. Tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile birlikte kullanılan aerosol şeklindeki ipratropium bromürün göze temas etmesi sonucunda oküler komplikasyonların (yani midriyazis, göz içi basıncında artış, dar-açılı glokom, göz ağrısı) geliştiğine ilişkin izole bildirimler bulunmaktadır. Bu nedenle, hastalar ipratropium bromürün doğru uygulanması konusunda bilgilendirilmelidir.

Konjunktival konjesyon ve kornea ödemi sonucu gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokomun belirtileri olabilir. Bu semptomların herhangi bir kombinasyonunun gelişmesi durumunda, miyotik damlalar ile tedaviye başlanmalı ve hemen bir uzman hekimin tavsiyesi alınmalıdır.

NAZOKS[®]'un içeriğinde bulunan koruyucu madde (benzalkonyum klorür) özellikle uzun süreli kullanımda nazal mukozanın şişmesine sebep olabilir. Eğer böyle bir reaksiyondan (kronik olarak tıkalı burun) şüphelenilirse, mümkün olduğunda nazal kullanım için koruyucu içermeyen başka bir ilaç kullanılmalıdır. Nazal kullanım için koruyucu içermeyen bir ilaç bulunmuyorsa, farklı bir dozaj formunun kullanılması düşünülmelidir.

NAZOKS[®], içeriğinde bulunan koruyucu madde benzalkonyum klorür nedeniyle iritan, deri reaksiyonlarına sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oksimetazolin hidroklorür

NAZOKS[®] gibi oksimetazolin içeren ilaçlarla monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) gibi sempatomimetik aminler (bkz Bölüm 4.4) ve/veya geri dönüşümlü monoamin oksidaz inhibitörleri (RIMA) ve maklobemid birlikte kullanımı kan basıncında yükselmeye yol açabilir. NAZOKS[®], beta-blokörler, metildopa veya adrenerjik nöron blokerleri dahil diğer antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir.

NAZOKS[®] gibi sempatomimetikler, trisiklik antidepresanlar, iştah bastıncılar ve amfetamin benzeri psikostimulanlar ile birlikte verildiğinde hipertansiyon ve aritmi riski artmaktadır.

Kardiyak glikozitler NAZOKS[®] gibi sempatomimetiklerle verildiğinde disritmi riski artar.

NAZOKS[®] gibi sempatomimetikler ergot alkaloidleri (ergotamin ve metiserjit) ile birlikte verildiğinde ergotizm riski artmaktadır.

NAZOKS[®], hipertansiyon riskinden dolayı MAOI'leri aldıktan sonra iki haftaya kadar kullanılmamalıdır.

NAZOKS[®]'un aşırı dozu veya yutulması, TSA veya MAOI'lerin birlikte veya NAZOKS[®] uygulamasından hemen önce verilmesi, kan basıncında yükselmeye yol açabilir.

NAZOKS[®], betanidin, debrisoquin ve guanetidinin etkilerini antagonize edebilir.

NAZOKS[®] gibi sempatomimetikler, bromokriptin gibi antiparkinson ilaçlar ile birlikte verildiğinde olası ek kardiyovasküler toksisite meydana gelebilir.

İpratropium bromür

İpratropium bromürün yıl boyu süren rinit için yaygın olarak reçete edilen diğer ilaçlarla, yani antihistaminikler, dekonjestanlar veya nazal steroidlerle birlikte kullanımı, nazal veya nazal olmayan yan etkilerin insidansını artırmaz.

İpratropium bromür'ün sistemik dolaşıma emilimi minimal düzeydedir; bununla birlikte, İpratropium bromür içeren oral inhalasyon aerosolleri dahil olmak üzere, eş zamanlı olarak uygulanan diğer antikolinergik ilaçlar ile bir miktar aditif etkileşim potansiyeli bulunmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Oksimetazolin hidroklorür

Sınırlı sayıda (250'den fazla) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, oksimetazolinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

İpratropium bromür

İpratropium bromür'ün insanlarda gebelik sırasındaki güvenliliği kanıtlanmamıştır. Doğrulanmış ya da şüpheli bir gebelik sırasında ipratropium bromür kullanımının yararları, doğmamış bebek için olası tehlikelere karşı tartılmalıdır. Klinik öncesi çalışmalarda, insanlarda önerilen dozlardan belirgin ölçüde yüksek dozların inhalasyon yoluyla ya da intranazal olarak uygulanmasından sonra hiçbir embriyotoksik veya teratojenik etki görülmemiştir.

Laktasyon dönemi

Oksimetazolin hidroklorür

Oksimetazolin hidroklorür'ün anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Aşırı doz, plasentaya kan akışını ve süt üretimini azaltabileceği için önerilen doz aşılmamalıdır. Laktasyon sırasında kullanılırsa dikkat gerekir.

İpratropium bromür

İpratropium bromür'ün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İpratropium bromürün bebeğe önemli ölçüde ulaşması olası değildir, bununla birlikte, emziren annelere İpratropium bromür uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Oksimetazolin hidroklorür

Oksimetazolin hidroklorür tedavisinin insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

İpratropium bromür

İpratropium bromür ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda fertilite üzerinde hiç bir advers etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İpratropium bromür için fertilite konusunda klinik veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Oksimetazolin hidroklorür

Oksimetazolin içeren soğuk algınlığı ilaçlarının uzun süre veya önerilen dozlardan daha yüksek miktarlarda kullanılmasından sonra kardiyovasküler sistem veya santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte olan sistemik etkiler göz ardı edilemez. Bu gibi durumlarda, araç veya makine kullanma yeteneği azalabilir.

İpratropium bromür

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, hastalar, ipratropium bromür ile tedavi sırasında baş dönmesi, akomodasyon bozukluğu, midriyazis ve bulanık görme gibi istenmeyen etkiler yaşayabilecekleri konusunda uyarılmalıdır. Hastalar yukarıda sözü edilen yan etkileri yaşamaları halinde, araç veya makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli işlerden uzak durmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İpratropium bromür ile ilişkili listelenen istenmeyen etkilerin birçoğu, ipratropium bromürün antikolinergik özelliklerine bağlanabilir. Tüm topikal tedavilerde olduğu gibi, ipratropium bromür lokal irritasyon semptomlarına yol açabilir. Advers ilaç reaksiyonları, klinik çalışmalarda ve ilacın onay sonrası kullanımı sırasındaki farmakovijilans çalışmalarında elde edilen verilerden elde edilmiştir.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen yan etkiler burun kanaması, burun kuruluğu, baş ağrısı, burun rahatsızlığı ve boğazda irritasyon olmuştur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (dil, dudaklar ve yüzde anjiyoödem, döküntü, kaşıntı), anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Uykusuzluk veya yorgunluk oluşumu, sersemlik hissi, sedasyon, anksiyete, iritabilite, huzursuzluk, halüsinasyon ve konvülsiyonlar, sinirlilik, tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, midriyazis⁽¹⁾, göz içi basıncında artış⁽¹⁾, glokom⁽¹⁾, göz ağrısı⁽¹⁾, haleler görme, konjunktival hiperemi, korneada ödem, akomodasyon bozukluğu

Seyrek: Gözlerde irritasyon, kuruluk, rahatsızlık ve kızarıklık

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Topikal nazal uygulamada hipertansiyon, taşikardi ve çarpıntı gibi sistemik etkilerin oluşumu, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon Seyrek:

Palpitasyonlar

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipertansiyonla birlikte vazokonstriksiyon, ekstremitelere giden kan dolaşımında azalma (soğuk ekstremiteler), rebound konjesyonla birlikte vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Nazal mukoza, ağız ve boğazda yanma veya kuruluk; özellikle hassas hastalarda aksırma, burun kanaması, burun rahatsızlığı ve boğazda irritasyon oluşabilir. Yaygın olmayan: Bronkospazm, laringospazm ve farenjiyal ödem

Seyrek: Etki kaybolduktan sonra mukozanın şişmesi şiddetlenebilir (reaktif hiperemi). İmidazolin türevlerinin daha yüksek dozajlarının yanısıra uzun süreli ve sık kullanımı rinitis medikamentoza ile birlikte reaktif konjesyona yol açabilir. Bu etki, 5-7 günlük tedaviden sonra bile yerleşebilir ve kullanım devam ederse mukoz membranlarda kalıcı hasara (rinitis sikka) sebep olabilir.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, gastrointestinal motilite bozukluğu, stomatit

Çok seyrek: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eksantem (kabartı)

Seyrek: Ürtiker, pruritus

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu⁽²⁾

⁽¹⁾Tek başına veya bir adrenerjik beta₂-agonist ile birlikte kullanılan aerosol seklindeki İpratropium bromür'ün göze temas etmesi sonucunda oküler komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

⁽²⁾İdrar retansiyonu riski, önceden var olan idrar çıkış yolu obstrüksiyonu bulunan hastalarda artabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Oksimetazolin hidroklorür

Doz aşımından veya kazara oral alımdan sonra şu semptomlar oluşabilir: Midriyazis, bulantı, kusma, siyanoz, ateş, spazmlar, taşikardi, kardiyak aritmi, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest, hipertansiyon, pulmoner ödem, respiratuvar bozukluklar, şişik bozukluklar.

Bunlardan başka sersemlikle birlikte merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının baskılanması, vücut sıcaklığında düşme, bradikardi, şok benzeri hipotansiyon, apne ve koma gelişmesi de mümkündür.

Doz aşımından sonra terapötik önlemler:

Ağır doz aşımı durumlarında yoğun bakım tedavisi endikedir. Oksimetazolin hızla emilebileceğinden hemen tıbbi kömür (absorban), sodyum sülfat (laksatif) verilmeli veya gastrik lavaj (büyük miktarlardaki doz aşımında) uygulanmalıdır. Antidot olarak bir non-selektif alfa-blokör verilebilir. Gerekliyse ateş düşürülür; antikonvülsif tedavi ve oksijen ventilasyonu uygulanır. Vazopressörler kontrendikedir.

Doz aşımında semptomatik tedavi gereklidir. Ciddi vakalarda, entübasyon ve suni ventilasyon gereklidir.

İpratropium bromür

Doz aşımına özgü hiçbir semptom ile karşılaşılmamıştır. İpratropium bromür'ün geniş terapötik aralığı ve topikal olarak uygulanması göz önüne alındığında, hiçbir ciddi antikolinergik semptom beklenmez. Diğer antikolinergiklerle olduğu gibi, ağız kuruluğu, gözde akomodasyon bozuklukları ve taşikardi, doz aşımının beklenen belirti ve semptomları olacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Topikal uygulamaya özgü dekonjestan ve diğer nazal preparatlar

ATC kodu: R01AB07

Oksimetazolin hidroklorür

NAZOKS®'un etkin maddesi, oksimetazolin hidroklorür, sempatomimetik ve vazokonstriktör etkiye sahiptir; bu sebeple, mukoz membranlar üzerinde dekonjestan etki gösterir. NAZOKS®'un burun deliklerinin içine uygulanması, inflamasyonlu nazal mukozanın dekonjesyonuna yol açar ve aşırı salgının durmasına neden olur. Hasta burundan rahatlıkla yeniden nefes alabilir.

Nazal mukozanın dekonjesyonu, aynı zamanda, paranazal sinüslerin efferent kanallarını açar ve genişletir; tuba auditivayı (kulak kanalını) belirginleştirir. Bu durum, salgının boşalmasını kolaylaştırır ve bakteriyel saldırıya karşı direnç sağlar.

Etki başlangıcı, normal olarak, uygulamadan 230 dakika sonra gerçekleşir ve etki süresi, 6-8 saattir.

İpratropium bromür

Atropinin bir kuaterner amonyum türevi olan ipratropium bromür, antikolinergik bir ilaçtır. İntranazal olarak uygulanan ipratropium bromür, burundaki mukoza bezlerinden sulu hipersekresyonu azaltan lokalize parasempatik blokaj etkisine sahiptir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Oksimetazolin hidroklorür

Genel özellikler

Sağlıklı bireylerde radyoaktif olarak işaretlenmiş oksimetazolin ile yapılan araştırmalar, intranazal yolla uygulanan rinolojik ajanın sistemik etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde çift-kör nitelikteki oral uygulama çalışmaları, ilk non-spesifik EKG değişikliklerinin sadece 1,8 mg oksimetazolin verilmesinden sonra oluştuğunu göstermiştir. Bu miktar, %0,05'lik solüsyonun 3,6 ml'sine eşittir. Bu miktarda alınan etkin madde kan basıncını ve nabız hızını etkilemez.

Emilim: Oksimetazolinin etkisi birkaç saniye içinde ortaya çıkar.

Açık nitelikli gözlemsel bir çalışmada, nazal spreydeki %0,05'lik oksimetazolinin etkisinin ortalama 20,6 saniyeden sonra başladığı ölçülmüştür. Bu bulgu, 247 hastada yapılan paralel gruplu çift-kör kıyaslamalı bir çalışmada izotonik tuzlu su solüsyonu ile karşılaştırıldığında doğrulanmıştır; etkinin ortalama 25 saniyeden sonra başladığı gözlenmiştir.

Oksimetazolinin etkisi, 12 saate kadar devam eder.

Dağılım: İnsanlarda oksimetazolinin dağılımı hakkında bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon: İnsanlarda intranazal uygulama sonrası terminal eliminasyon yarı ömrü, 35 saattir.

Eliminasyon: %2,1'i böbrek ve yaklaşık %1,1'i feçes yoluyla atılır.

İpratropium bromür

Emilim:

İpratropium, nazal mukozadan hızlı ancak düşük bir düzeyde emilen, bir kuaterner amindir. Sağlıklı gönüllülerde, nazal verilen dozun yaklaşık % 10' unun, idrarda 24 saatte değişmeden atıldığı saptanmıştır.

Dağılım:

İpratropium, plazma proteinlerine minimal oranda (< %20) bağlanır. İpratropium iyonunun kuaterner amini kan-beyin bariyerini geçmez.

Biyotransformasyon:

İpratropiumun ortalama toplam klerensi 2,3 L/dakika ve renal klerensi 0,9 L/dakika'dır. İntravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %60'ı, esas olarak konjugasyon (%40) ile metabolize olur; inhalasyondan sonra ise, sistemik olarak kullanılabilir dozun yaklaşık %77'si ester hidrolizi (%41) ve konjugasyon (%36) ile metabolize olur.

Eliminasyon:

İpratropium bromür'ün HFA 134a ya da CFC propellanı ile inhalasyonundan sonra, 24 saat boyunca kümülatif renal atılım sırasıyla %12 ve %10 olmuştur.

Bir atılım dengesi çalışmasında, ilaca bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve tüm metabolitler dahil) kümülatif renal atılımı (6 gün), intravenöz uygulamadan sonra %72,1, oral uygulamadan sonra %9,3 ve inhalasyondan sonra %3,2'e karşılık gelmiştir. Feçes ile atılan toplam radyoaktivite, intravenöz uygulamadan sonra %6,3, oral uygulamadan sonra %88,5 ve inhalasyondan sonra %69,4 olmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra ilaca bağlı radyoaktivitenin atılımı ile ilgili olarak, atılım esas başlıca böbrek yoluyla gerçekleşmektedir. İlaça bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve metabolitler) eliminasyon yarılanma ömrü 3,2 saattir. İdrardaki ana metabolitlerin muskarinik reseptöre bağlanmaları çok azdır ve etkisiz oldukları kabul edilmelidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Oksimetazolin hidroklorür

Akut toksisite

Sıçanlarda oksimetazolin hidroklorürün LD₅₀ değerlerinin i.v. uygulamada 0,9 mg/kg, oral uygulamada 1,3 mg/kg olduğu tespit edilmiştir. Farelerde LD₅₀ değerlerinin i.v. uygulama için 9,2 mg/kg, oral uygulama için 26 mg/kg olduğu gösterilmiştir. Akut intoksikasyon semptomları piloereksiyon, ekzoftalmi, midriyazis ve burun kanamalarını içermiştir. Daha yüksek dozlarda solgunluk, hafif siyanoz ve motilitede azalma gözlenmiştir. Son aşamalarda asfiksik konvülsiyonlar oluşmuştur.

Subakut toksisite

%0,05'lik solüsyonun 0,6 ml'sinin (0,3 mg oksimetazolin hidroklorür) her iki burun deliğine 13 hafta süresince günde 3 defa damlatılması köpekler tarafından iyi tolere edilmiştir. Sistemik veya nazal mukozayı etkileyen toksik etki gözlenmemiştir. EKG'de ya da gözde anlamlı hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Araştırılan dozlar, insanlar için önerilen dozun 60 katına kadar olan dozlara karşılık gelmekte idi.

Kronik toksisite

Köpeklere 1 yıl boyunca günde iki defa %0,05'lik oksimetazolin hidroklorür solüsyonunun 0,06 ml ve 0,24 ml'lik nazal dozları verildi. Hiçbir toksik etki gelişmedi. Kullanılan dozlar, insanlar için önerilen dozun üç katına kadar olan dozlara karşılık gelmekte idi.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda üreme: Oksimetazolinin koitustan sonra 6. ve 15. günlerde 0,08 mg/kg ve 0,24 mg/kg'lık dozlarda subkutan yolla uygulaması yavrularda herhangi bir somatik anormalliğe yol açmamıştır. Rezorpsiyon sayısında hafif bir farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Araştırılan dozlar, insanlar için önerilen dozun sırasıyla 25 ve 75 katıydı.

Mutajenik ve tümörojenik potansiyel

Mutajenik potansiyel, bakteriyel revers gen mutasyon ölçümü (Ames testi) kullanılarak yapılan bir çalışmada tayin edildi. Ames testi mutajenik potansiyel ile ilgili bir belirtiyi oluşturmadı. Karsinojenik potansiyel hakkında uzun süreli çalışmalar mevcut değildir.

İpratropium bromür

İpratropium bromür'ün toksisitesi aşağıdaki çalışma tiplerinde kapsamlı biçimde araştırılmıştır: oral, intravenöz, subkutan, intranasal ve/veya inhalasyon yoluyla akut, subkronik ve kronik toksisite, karsinojenite, üreme toksisitesi, mutajenite. Bu toksisite çalışmalarına göre, sistemik antikolinergik yan etki olasılığı aşağıdaki sırada azalmaktadır:

intravenöz > subkutan > oral > inhalasyon > intranasal.

Klinik öncesi çalışmalarda, ipratropium bromür'ün iyi tolere edildiği bulunmuştur. Sıçan ve farelerde yürütülen iki yıllık karsinojenite çalışmaları, ipratropium bromür için insanlarda önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 1.200 katına varan dozlarda hiçbir karsinojenik aktivite ortaya koymamıştır. Çeşitli mutajenite testlerinin sonuçları negatif bulunmuştur. İpratropium bromür'ün fertilitate, embriyo-fetotoksisite ve peri-postnatal gelişim üzerindeki olası etkilerinin araştırıldığı çalışmalar fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yürütülmüştür. Yüksek oral doz düzeyleri, yani sıçanlarda 1000 mg/kg/gün ve tavşanlarda 125 mg/kg/gün, her iki tür için de maternotoksik olup, fetal ağırlığın azaldığı sıçanlarda ise embriyotoksik/fetotoksik bulunmuştur. Tedaviye bağlı malformasyon gözlenmemiştir. Ölçülü doz aerosolün teknik olarak mümkün en yüksek inhalasyon dozları olan, sıçanlarda 1,5 mg/kg/gün (insan eşdeğer dozu (HED) 0,24 mg/kg) ve tavşanlarda 1,8 mg/kg/gün (HED 0,576 mg/kg), üreme üzerinde hiç bir advers etki göstermemiştir.

İpratropium bromür burun spreyinin (%0,03) insanlar için önerilen maksimum günlük dozu (MRHDD), günde en fazla 3 kez her burun deliğine 2 püskürtme (= 42 mcg/burun deliği) ya da

0,136 mg'dır. Bu 50 kg'lık bir vücut ağırlığına göre 0,00272 mg/kg'lık bir doza eşittir. Söz konusu mg/kg cinsinden MRHDD, sıçan ve tavşanlarda test edilen ve üreme üzerinde hiçbir yan etki göstermeyen en yüksek, teknik olarak mümkün dozlardan sırasıyla 88 ve 211 kat daha düşüktür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür (%100)

Titriplex III (Disodyum Edetat)

Sodyum klorür

Hidroklorik asit (0,1 N) Deiyonize

su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

10 ml zlti içeren bal rengi Őiřelerde, doz ayarlı sprey pompası ve koruyucu kapak ile birlikte sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ő.

Okmeydanı, Boruçiçeęi Sok. No:16

34382 Őiřli – İSTANBUL

Tel: 0212 220 64 00

Faks: 0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/105

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ