

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İPRABÜL 250 mcg/2 mL nebülizasyon için inhalasyon çözeltisi içeren tek dozluk flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 2 mL'lik tek dozluk flakon etkin madde olarak 250 mcg ipratropium bromüre eşdeğer 261 mcg ipratropium bromür monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum Klorür 18,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Nebülizasyon için inhalasyon çözeltisi içeren tek dozluk flakon

Alüminyum folyoya sarılmış tek kullanımlık yarı saydam düşük yoğunluklu polietilen vial içerisine doldurulmuş berrak ve hemen hemen renksiz inhalasyon çözeltisi

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

İPRABÜL, akut ve kronik astımdaki gibi geri-dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunun tedavisinde, inhale beta-agonist ilaçlar ile birlikte kullanılmak üzere endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır ve hastaların tedavi sırasında tıbbi gözetim altında tutulması gerekir. Gerek akut gerekse idame tedavisi sırasında, önerilen günlük dozların aşılması tavsiye edilmektedir.

Eğer tedavi belirgin bir düzelme sağlamıyorsa veya hastanın durumu kötüleşiyorsa, yeni bir tedavi planının saptanması için doktora danışılmalıdır. Akut veya hızla kötüleşen dispne (nefes alıp vermede güçlük) durumunda, derhal bir doktora başvurulmalıdır.

Doktor tarafından başka türlü reçete edilmediği takdirde, aşağıdaki dozlar önerilmektedir:

6-12 yaş arasındaki çocuklar:

1 tek dozluk flakon; bu doz hasta stabilize oluncaya kadar tekrarlanabilir.

Dozlar arasındaki süre, doktor tarafından belirlenebilir.

İPRABÜL bir inhale beta-agonist ile kombine halde uygulanabilir.

12 yaşından küçük çocuklarda 1 mg'ı geçen günlük dozlar, tıbbi gözetim altında verilmelidir.

6 yaşın altındaki çocuklar:

Bu yaş grubuna ilişkin bilgiler kısıtlı olduğu için, aşağıda tavsiye edilen dozlar tıbbi gözetim altında verilmelidir:

1 tek dozluk flakon; bu doz hasta stabilize oluncaya kadar tekrarlanabilir.

Dozlar arasındaki süre, doktor tarafından belirlenebilir.

İPRABÜL bir inhale beta-agonist ile kombine halde uygulanabilir.

### **Uygulama şekli:**

Doğru bir uygulama için, lütfen kullanma talimatını dikkatle okuyunuz.

Tek dozluk flakonlar içinde bulunan çözelti yalnızca, uygun nebulizatör cihazları ile inhalasyon şeklinde kullanılmak içindir ve oral yoldan alınmamalı, ya da parenteral yoldan uygulanmamalıdır.

2 mL'lik tek dozluk flakonlar serum fizyolojik ile 4 mL'lik bir son hacme kadar seyreltilebilir veya fenoterol inhalasyon çözeltisi ile birlikte kombine edilebilir.

İPRABÜL inhalasyon çözeltisi, piyasada bulunan çeşitli nebulizatör cihazları ile uygulanabilir. Başucu duvarında oksijen sisteminin mevcut olduğu durumlarda, çözeltinin en iyi uygulanma şekli, dakikada 6-8 litrelik bir akış hızı ile verilmesidir.

İPRABÜL inhalasyon çözeltisi, sekretomukolitik ilaçlar olan ambroksol inhalasyon çözeltisi, bromheksin inhalasyon çözeltisi ve fenoterol inhalasyon çözeltileri ile birlikte inhale edilmeye uygundur.

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

Ek bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın üzerindeki çocuklarda 2 mg günlük dozun, 12 yaşın altındaki çocuklarda 1 mg günlük dozun üzerindeki dozlar, tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Ek bilgi bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

İPRABÜL atropin veya türevlerine ya da ilacın bileşenlerinden herhangi birisine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

İPRABÜL dar-açılı glokoma karşı predispoze olan ya da önceden üriner kanal çıkış obstrüksiyonu (örn. prostat hiperplazisi veya mesane boynu obstrüksiyonu) bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kistik fibrozlu hastalar, gastrointestinal motilite bozuklukları gelişmesine daha meyilli olabilirler.

**Oküler komplikasyonlar**

Aerosol şeklindeki ipratropium bromürün tek başına veya bir adrenerjik beta<sub>2</sub>-agonist ile birlikte kullanıldığında göze temas etmesi sonucunda oküler komplikasyonlar (midriyazis, göz içi basıncında yükselme, 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 görülürse, miyotik damlalar ile tedaviye başlanmalı ve hemen bir uzman hekimin görüşü alınmalıdır.

Hastalara İPRABÜL'ün doğru bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Çözeltinin veya buğusunun göze temas etmemesi için dikkatli olunması gereklidir. İnhalasyon çözeltisinin bir ağızlık parçası aracılığıyla kullanılması önerilir. Eğer ağızlık parçası yoksa ve bir nebülizatör maskesi kullanılacaksa, bu maskenin hastanın yüzüne tam olarak oturması gereklidir. Glokoma karşı predispoze olabilecek hastalar, gözlerini korumaları konusunda özellikle uyarılmalıdırlar.

#### Sodyum Uyarısı

Her tek dozluk flakon 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Beta-adrenerjikler ve ksantin preparatları, bronkodilatör etkiyi arttırabilir.

Dar-açılı glokom öyküsü olan hastalarda akut glokom riski (bkz. Bölüm 4.4.), nebülize ipratropium bromür ve beta mimetikler aynı anda kullanıldıklarında artabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Özel veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

#### **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**

İPRABÜL'ün insanlarda, gebelik sırasındaki güvenilirliği halen gösterilmemiştir. Doğrulanmış bir gebelik süresince, ya da bir gebelik kuşkusunda İPRABÜL kullanımının yararları, doğmamış bebek üzerindeki olası tehlikelerine karşı tartılmalıdır. Preklinik çalışmalarda, insanlarda önerilen dozlardan belirgin ölçüde yüksek dozların inhalasyon yoluyla ya da intranazal olarak uygulanmasından sonra hiçbir embriyotoksik veya teratojenik etki görülmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

İPRABÜL'ün süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Yağda çözünmeyen katerner katyonlar anne sütüne geçmekle birlikte, ipratropium bromürün inhalasyon yoluyla uygulandığında, bebekte önemli düzeylere ulaşabilme olasılığı çok uzaktır. Ancak birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, bebeğini emziren bir anneye İPRABÜL verilirken dikkatli olunması gereklidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

İpratropium bromür ile yürütölen klinik öncesi çalışmalarda fertilité üzerinde advers etki görölmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.). İpratropium bromür için fertilité konusunda klinik veri bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

Ancak hastalar, İPRABÜL tedavisi sırasında baş dönmesi, akomodasyon bozukluğu, midriyazis ve bulanık görme gibi istenmeyen etkiler geçirebilecekleri konusunda uyarılmalıdır. Bu nedenle, araba kullanırken ya da makine işletirken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. 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 İPRABÜL'ün antikolinergik özelliklerine bağlanabilir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bütün ilaçlar gibi, İPRABÜL 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 ve gastrointestinal motilite bozuklukları (konstipasyon, diyare ve kusma gibi), bulantı ve baş dönmesiydi.

Listelenen yan etkilerin sıklık oranları aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1.000$ ilâ $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10.000$ ilâ $< 1/1.000$
Çok seyrek	$< 1/10.000$
Bilinmiyor	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, anaflaktik reaksiyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme, midriyazis, göz içi basıncında artış, glokom, göz ağrısı, haleler görme, konjonktival hiperemi, korneada ödem

Seyrek: Akomodasyon bozukluğu

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, supraventriküler taşikardi

Seyrek: Atrial fibrilasyon, kalp hızında artış

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

Yaygın: Boğazda irritasyon, öksürük

Yaygın olmayan: Bronkospazm, paradoksal bronkospazm, laringospazm, farenjiyal ödem, boğaz kuruluğu

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı, gastrointestinal motilite bozukluğu

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon, kusma, stomatit, ağızda ödem

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, pruritus, anjiyoödem

Seyrek: Ürtiker

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu

#### 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**

Doz aşımına özgü hiçbir semptom ile karşılaşılmamıştır. İPRABÜL'ün geniş terapötik aralığı ve lokal olarak uygulandığı göz önüne alındığında, hiçbir ciddi antikolinergik semptom beklenmez. Ağız kuruluğu, gözde akomodasyon bozuklukları ve kalp hızında artış şeklinde minör sistemik antikolinergik aktivite belirtileri oluşabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antikolinergikler

ATC kodu: R03BB01

İPRABÜL (ipratropium bromür) antikolinergik (parasempatolitik) özellikleri olan, bir kuaterner amonyum bileşimidir. Klinik öncesi çalışmalarda, vagus sinirinden salıverilen transmitter ajan olan asetilkolinin etkilerini antagonize ederek, bu sinir aracılığıyla gerçekleşen refleksleri inhibe eden bir bileşik olarak görünmüştür. Antikolinergikler, asetilkolinin bronş düz kasları üzerindeki muskarinik reseptörlerle etkileşimi sonucu meydana gelen hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artışını önlerler.  $Ca^{++}$  salıverilmesine, IP3 (inozitol trifosfat) ve DAG (diacilgliserol)'den oluşan ikinci elçi sistemi aracılık etmektedir.

İPRABÜL (ipratropium bromür) inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak lokal ve akciğerlerde bölgeye özgü bir etkidir ve sistemik yapıda değildir.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda elde edilen veriler ipratropium bromürün, havayolları mukus sekresyonu, mukosilyer klerens ya da gaz alışverişi üzerinde hiçbir zararlı etkisi olmadığını göstermektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (kronik bronşit ve amfizem) bağlı bronkospazmı olan hastalarda yürütülen 85-90 günlük kontrollü çalışmalarda, akciğer fonksiyonunda 15 dakika içerisinde belirgin iyileşmeler oluşmuş, bu iyileşme 1-2 saat içinde doruğa ulaşmış ve hastaların çok büyük bir kısmında 4-6 saate kadar kalıcı olmuştur.

İpratropium bromürün astıma bağlı akut bronkospazm tedavisindeki bronkodilatör etkisi, erişkinler ve 6 yaşından büyük çocuklar üzerinde yürütülen çalışmalar ile gösterilmiştir. İPRABÜL bu çalışmaların çoğunluğunda, inhale bir beta-agonist ile kombine halde uygulanmıştır.

Veriler kısıtlı olmakla birlikte, ipratropium bromürün bebeklerde ve çok küçük çocuklarda viral bronşiyalıt ve bronkopulmoner displaziye bağlı bronkospazmın tedavisinde terapötik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

İPRABÜL'ün terapötik etkisi, hava yolları içinde bir lokal aktivite sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bronkodilatasyon ve sistemik farmakokinetik parametrelerin zaman içindeki seyirleri, birbirine paralel gitmezler.

### Emilim:

İnhalasyonu izleyerek, formülasyona ve inhalasyon tekniğine bağlı olmak üzere, genellikle dozun % 10 ile % 30'u akciğerde tutulur. Dozun büyük bölümü yutulur ve gastrointestinal kanala geçer.

Akciğerlerde tutulan doz bölümü, hızla dolaşıma geçer (dakikalar içinde).

Oral ve inhale ipratropium bromür dozlarıyla total sistemik biyoyararlanımın, sırasıyla % 2 ve % 7 - % 28 aralığında olduğu tahmin edilmektedir.

Bu durum dikkate alındığında, ipratropium bromür dozunun yutulan bölümü sistemik temasa önemli bir katkıda bulunmamaktadır.

### Dağılım:

İpratropiumun dispozisyonunu tanımlayan kinetik parametreler, i.v. uygulama sonrasındaki plazma konsantrasyonlarından hesaplanmıştır.

Plazma konsantrasyonlarında hızlı bir bifazik azalma gözlenmiştir. Kararlı durumda görünür dağılım hacmi ( $V_{dss}$ ) yaklaşık 176 L'dir ( $\approx 2.4$  L/kg). İlaç plazma proteinlerine minimal oranda bağlanır (% 20'den düşük). Kuaterner amin ipratropium kan-beyin bariyerini geçmez.

### Biyotransformasyon:

İpratropiumun total klirensi 2.3 L/dk ve renal klirensi 0.9 L/dk'dır. İntravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık % 60'ı metabolize olur; metabolizmanın büyük bölümü, muhtemelen karaciğerde oksidasyon yoluyla gerçekleşmektedir.

İdrardaki temel metabolitlerin muskarinik reseptöre bağlanmaları çok azdır ve bu metabolitlerin etkili olmadıkları kabul edilmektedir.

### Eliminasyon:

Terminal eliminasyon fazındaki yarı ömür yaklaşık 1.6 saattir.

Ana bileşiğin kümülatif renal ekskresyonu (0-24 saat), intravenöz uygulanan dozun yaklaşık % 46'sı, oral verilen dozun %1'inden azı ve inhale edilen dozun yaklaşık % 3 ile 13'ü olmuştur.

İpratropium bromürün HFA 134a ya da CFC propellanı ile inhalasyonundan sonra 24 saatlik kümülatif renal ekskresyon, sırasıyla % 12 ve % 10 olmuştur.

Bir ekskresyon balans çalışmasında, ilaca bağlı radyoaktivitenin (ana bileşikler ve bütün metabolitler dahil olmak üzere) kümülatif renal ekskresyonu (6 gün), intravenöz uygulamadan sonra % 72.1, oral uygulamadan sonra % 9.3 ve inhalasyondan sonra % 3.2 olmuştur. Feçes ile atılan total radyoaktivite, intravenöz uygulamadan sonra % 6.3, oral uygulamadan sonra % 88.5 ve inhalasyondan sonra % 69.4 olmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra ilaca bağlı radyoaktivitenin ekskresyonuyla ilgili olarak, ekskresyon başlıca böbrek yoluyla olmaktadır. İlaça bağlı radyoaktivitenin (ana bileşik ve metabolitler) eliminasyon yarı-ömrü 3.6 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değil.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İpratropium bromürün lokal ve sistemik tolerabilitesi, çeşitli hayvan türlerinde değişik uygulama yolları kullanılarak, ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır.

Akut inhalatif, oral ve intravenöz toksisite, çeşitli kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde değerlendirilmiştir.

İnhalasyon yoluyla uygulandığında erkek kobaylarda minimum letal doz 199 mg/kg idi. Sıçanlarda teknik olarak mümkün en yüksek dozlara kadar (örneğin 4 saatlik bir uygulamanın sonrasında 0.05 mg/kg, ya da ipratropium bromür 0.02 mg/puf ile 160 puf uygulaması) herhangi bir mortalite gözlenmemiştir.

Fare, sıçan ve tavşan için oral LD<sub>50</sub> değerleri, sırasıyla 1585, 1925 ve 1920 mg/kg olmuştur. Fare, sıçan ve köpek için intravenöz LD<sub>50</sub> değerleri, sırasıyla 13.6, 15.8 ve yaklaşık 18.2 mg/kg olmuştur. Klinik bulgular arasında midriyazis, oral mukozada kuruluk, dispne, tremor, spazmlar ve/veya taşikardi bulunmaktaydı.

Tekrarlı doz toksisite çalışmaları sıçan, tavşan, köpek ve Rhesus maymunlarında yürütülmüştür.

Sıçanlarda, köpeklerde ve Rhesus maymunlarında 6 aya kadar süren inhalasyon çalışmalarında, maksimum yan etkisiz doz (MYED) sırasıyla 0.38 mg/kg/gün, 0.18 mg/kg/gün ve 0.8 mg/kg/gün bulunmuştur. Köpeklerde oral mukoza kuruluğu ve taşikardi kaydedilmiştir. Bronkopulmoner sistem ya da herhangi başka bir organda, bileşikle bağıntılı histopatolojik lezyon gözlenmemiştir. Sıçanlarda 18 aylık oral uygulamadan sonra MYED 0.5 mg/kg/gün bulunmuştur.

Diğer formülasyonlar (intranazal formülasyon, alternatif itici gaz HFA 134a ve laktoz toz formülasyonu) kullanılarak sıçanlarda 6 aya ve köpeklerde 3 aya kadar sürdürülen tekrarlı doz inhalasyon toksisitesi çalışmalarında, ipratropium bromürün genel toksisite profiline ilişkin herhangi ilave bir bilgi açığa çıkarılmamıştır.

Köpeklerde 6 aya kadar sürdürülen intranazal uygulamada, > 0.20 mg/kg/gün değerinde bir maksimum yan etkisiz doz (MYED) düzeyi ortaya konulmuş ve 13 haftaya kadar intranazal uygulama ile yapılan önceki çalışmalar doğrulanmıştır. İpratropium bromür ile yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında HFA formülasyonu ve klasik CFC formülasyonunun toksikolojik profillerinin benzer olduğu gösterilmiştir.

İpratropium bromürün sudaki bir çözeltisi (0.05 mg/kg) sıçanlara inhalasyon ile uygulandığında (4 saat süreyle tek uygulama), lokal olarak iyi tolere edilmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında da ipratropium bromür lokal olarak iyi tolere edilmiştir.

Kobaylarda ne aktif anaflaksi, ne de pasif kütanöz anafilaktik reaksiyonlara rastlanmıştır.

In vitro (Ames testi) ve in vivo (mikronükleus testi, farelerde dominant letal test, Çin hamsteri kemik iliği hücrelerinde sitogenetik tayin) tayinlerde genotoksisite verisi bulunmamaktaydı.

Fareler ve sıçanlarda yürütülen uzun dönemli çalışmalarda, hiçbir tümörijenik ya da karsinojenik etki gösterilmemiştir.

İpratropium bromürün fertilité, embriyo-fetotoksisite ve peri-postnatal gelişme üzerindeki muhtemel etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, fareler, sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yürütülmüştür.

Yüksek oral doz düzeyleri, yani sıçanlarda 1000 mg/kg/gün ve tavşanlarda 125 mg/kg/gün, her iki türde de materno toksik idi; sıçanlarda ise aynı zamanda fetal ağırlıkta azalma ile birlikte embriyo-fetotoksisite de görüldü. Tedaviye bağlı malformasyon gözlenmemiştir.

Ölçülü doz aerosolün, teknik olarak mümkün en yüksek inhalasyon dozları, sıçanlarda 1.5 mg/kg/gün ve tavşanlarda 1.8 mg/kg/gün, üreme üzerinde hiçbir advers etki göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Saflaştırılmış su

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

### **6.2. Geçimsizlikler**

İPRABÜL ile koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür içeren disodyum kromoglikat inhalasyon çözeltileri, aynı nebülizatör içinde birlikte uygulanmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Direkt gün ışığından koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

İPRABÜL, kutuda, Al folyoya sarılmış, tek kullanımlık yarı saydam düşük yoğunluklu polietilen 2 mL'lik flakonda 20 adet olarak kullanıma sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İnhaler İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Sakarya 1. Organize Sanayi Bölgesi

2. Yol No:3

Arifiye / Sakarya

Tel: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: info@neutecinhaler.com

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/309

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

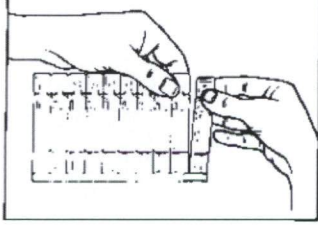
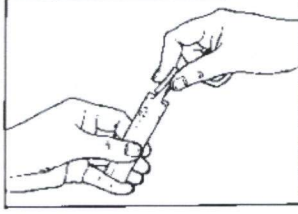
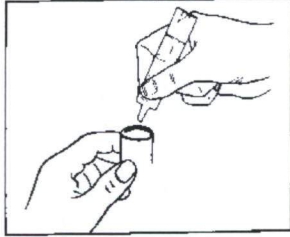
İlk ruhsat tarihi: 08.04.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

## Uygulama Talimatı

İPRABÜL tek dozluk inhalasyon çözeltisi ile koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür içeren disodyum kromoglikat inhalasyon çözeltileri aynı nebülizator içinde birlikte uygulanmamalıdır.

1. Nebülizatörü, imalatçısının ya da hekimin talimatları doğrultusunda kullanıma hazırlayınız.	
2. Tek dozluk bir flakonu şeritten koparınız.	
	(Şek. 1)
3. Tek dozluk flakonu, uç kısmını sertçe bükerek açınız.	
	(Şek. 2)
4. Tek dozluk flakonun içeriğini, nebülizatörün rezervuarına (depo kısmına) sıkarak boşaltınız.	
	(Şek. 3)
5. Nebülizatörün parçalarını birleştirip, önerildiği şekilde inhale ediniz.	
6. Kullandıktan sonra, rezervuarda kalmış olabilecek çözeltiyi atınız ve nebülizatörü, imalatçısının talimatları doğrultusunda temizleyiniz.	

Tek dozluk flakonlar koruyucu madde içermediğinden, mikroplarla bulaşmayı önlemek amacıyla, flakonun açıldıktan hemen sonra kullanılması ve her uygulamada yeni bir flakonun açılması önem taşımaktadır. Kısmen kullanılmış, açılmış veya hasar görmüş tek dozluk flakonlar atılmalıdır.