

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALBUTYN 0,31 mg/3ml nebulizasyon için tek dozluk inhalasyon çözeltisi içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

3 ml inhalasyon çözeltisi;

Levalbuterol hidroklorür.....0,36 mg (0,31 mg Levalbuterol'e eşdeğer)

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon çözeltisi.

Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, steril inhalasyon çözeltisi.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

VALBUTYN inhalasyon çözeltisi solunum yolu ile kullanılan bir ilaç olup, 6 yaş ve üzerindeki hastalarda reversibl obstrüktif hava yolu hastalığı veya bronkospazm tedavisinde ya da hastalığın önlenmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

##### 6-11 yaş arası çocuklar:

VALBUTYN inhalasyon çözeltisinin önerilen dozu günde üç defa nebulizasyon yoluyla uygulanan 0,31 mg'lık tek bir doz flakondur. Rutin doz günde 3 defa, 0,63 mg'ı geçmemelidir.

##### 12 yaş ve üstü gençler ve yetişkin hastalarda:

VALBUTYN inhalasyon çözeltisinin önerilen başlangıç dozu nebulizasyon ile 0,63 mg günde üç kez, her 6 ila 8 saatte bir uygulanır.

12 yaş ve üstündeki hastalarda daha şiddetli astımda veya VALBUTYN inhalasyon çözeltisi 0,63 mg dozunda yeterli yanıt alamayan hastalarda, günde üç kez 1,25 mg dozunda solüsyon uygulanabilir.

VALBUTYN'in aynı nebulizasyon cihazı içerisinde diğer ilaçlarla karışımının geçimsizlik, etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

**Uygulama şekli:**

VALBUTYN, sadece oral inhalasyon yoluyla uygulanır. Bir hava kompresörü ile bağlantılı standart bir jet nebulizatör kullanarak inhalasyon uygulanır. İlaç ağızlık veya yüz maskesiyle uygulanmaktadır. Önerilen dozu aşmayınız.

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

Levalbuterolün esas olarak böbreklerden atıldığı ve toksik reaksiyon riskinin renal fonksiyonu bozuk hastalarda daha fazla olabileceği bilinmektedir. Yaşlı hastalarda renal fonksiyonda azalma olasılığı yüksek olduğundan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve renal fonksiyonun izlenmesi yararlı olabilir.

**Karaciğer yetmezliği:**

VALBUTYN'in karaciğer yetmezliği olan hastalardaki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisinin güvenilirlik ve etkililiği 6 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş bir klinik çalışma ile saptanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). VALBUTYN inhalasyon çözeltisi 6 yaşından küçük çocuklara tavsiye edilmez.

**Geriatrik popülasyon:**

65 yaş ve üzerindeki hastalarda 0,63 mg VALBUTYN inhalasyon çözeltisi ile tedaviye başlanmalıdır. Bronkodilatasyon yanıtı nedeniyle VALBUTYN inhalasyon çözeltisi dozu yaşlı hastalarda toleransa göre ve sık klinik/laboratuvar izlem eşliğinde önerilen maksimum günlük doza kadar artırılabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

**4.3 Kontrendikasyonlar**

VALBUTYN, levalbuterol veya rasemik albuterole karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, anafilaksi ve orofaringeal ödem gibi reaksiyonları içerir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Paradoksal bronkospazm**

VALBUTYN inhalasyon çözeltisi yaşamı tehdit edebilecek paradoksal bronkospazma neden olabilir. Eğer paradoksal bronkospazm gelişirse VALBUTYN inhalasyon çözeltisi hemen kesilmeli ve alternatif tedavi başlatılmalıdır. Paradoksal bronkospazmın inhalasyon formülasyonları ile ilişkili olduğu ve sıklıkla yeni bir flakonun ilk kullanımıyla meydana geldiği belirtilmelidir.

**Astımın kötüleşmesi**

Astım birkaç saatlik periyottan sonra akut veya birkaç gün veya daha uzun zaman sonra kronik olarak kötüleşebilir. Hastanın her zamankinden daha fazla VALBUTYN inhalasyon

çözültisi dozuna ihtiyaç duyması astımın destabilizasyonunun göstergesi olabilir ve kortikosteroid gibi antiinflamatuvar tedavi ihtiyaçları gözden geçirilerek hasta ve tedavi planının yeniden değerlendirilmesi gerekebilir.

#### Antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

VALBUTYN inhalasyon çözültisi kortikosteroidlerin yerini tutmaz. Tek başına beta-adrenerjik agonist kullanılması çoğu hastada astım kontrolünde yeterli olmayabilir. Tedavi rejimine antiinflamatuvar ilaçların (örn. kortikosteroidler) eklenmesi konusunda erken karar verilmelidir.

#### Kardiyovasküler etkiler

Diğer beta-adrenerjik agonistler gibi VALBUTYN inhalasyon çözültisi bazı hastalarda kalp atışı ve kan basıncında değişim ve semptomlar gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere neden olabilir. Bu gibi etkiler önerilen dozlarda VALBUTYN inhalasyon çözültisi uygulanmasından sonra yaygın olmamakla birlikte ortaya çıkması halinde ilacın kesilmesi 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, tüm semptomimetik aminler gibi VALBUTYN inhalasyon çözültisi özellikle koroner yetmezlik, kardiyak ritim bozukluğu ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalığı 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 doz aşılmamalıdır.

Astımlı hastalarda inhale semptomimetik ilaçların aşırı kullanımıyla ilişkili ölümler bildirilmiştir. Esas ölüm sebebi bilinmemekle birlikte beklenmedik şiddetli akut astım krizi ve ardından gelişen hipoksiye bağlı kardiyak arrest (kalp durması) gelişiminden şüphelenilmektedir.

#### Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları

Levalbuterol ya da rasemik albuterol uygulamasının ardından erken aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Reaksiyonlar ürtiker, anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, anafilaksi ve orofaringeal ödemi içerir. VALBUTYN inhalasyon çözültisi kullanırken ani aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenen hastaların klinik değerlendirmesinde aşırı duyarlılık potansiyeli dikkate alınmalıdır.

#### Eş zamanlı durumlar

Tüm semptomimetik aminler gibi VALBUTYN inhalasyon çözültisi özellikle koroner yetmezlik, kardiyak ritim bozukluğu ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda; konvülsif hastalık, hipertiroidizm ya da diyabeti olan hastalarda ve semptomimetik aminlere sıra dışı yanıt veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Herhangi bir beta adrenerjik bronkodilatör kullanımının ardından sistolik ve diyastolik kan basıncında

linik olarak anlamlı değişiklikler gözlenen hastalar vardır ve bazı hastalarda ortaya çıkması beklenebilir.

Kan glukoz düzeyinde değişiklik ortaya çıkabilir. Yüksek doz intravenöz rasemik albuterolün mevcut diyabeti alevlendirdiği ve ketoasidoza yol açtığı bildirilmiştir.

#### Hipokalemi

Diğer beta-adrenerjik agonistler ile olduğu gibi VALBUTYN inhalasyon çözeltisi bazı hastalarda muhtemelen intraselüler şanta bağlı olarak ve advers kardiyovasküler etki potansiyeline sahip belirgin hipokalemiye yol açabilir. Bu azalma genellikle geçici olup yerine koyma tedavisi gerektirmez.

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

##### Kısa etkili bronkodilatatörler

VALBUTYN inhalasyon çözeltisi ile tedavi edilen hastalarda eş zamanlı diğer kısa etkili semptomimetik bronkodilatörler veya epinefrin kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer herhangi bir yolla ek adrenerjik ilaçlar uygulanacaksa, istenmeyen kardiyovasküler etkilerden kaçınmak için dikkatli olunmalıdır.

##### Beta-bloker İlaçlar

Beta-adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar, VALBUTYN inhalasyon çözeltisi gibi beta adrenerjik ilaçların pulmoner etkilerini engellemekle birlikte aynı zamanda astımlı hastalarda şiddetli bronkospazma neden olabilirler. Bu nedenle astımlı hastalar normal şartlarda beta-blokerlerle tedavi edilmemelidir. Bununla birlikte astımlı hastalarda bazı durumlarda (örneğin miyokart enfarktüsü sonrası profilaksi gibi) beta-adrenerjik bloker kullanımına alternatif olarak kabul edilebilecek seçenek bulunmayabilir. Bu durumlarda, dikkatli kullanma koşuluyla, kardiyoselektif beta-bloker kullanımı düşünölmelidir.

##### Diüretikler

Potasyum tutucu olmayan diüretiklerin (loop veya tiazid diüretikleri gibi) uygulanmasından sonra oluşan EKG değişiklikleri ve/veya hipokalemi özellikle beta agonistlerin önerilen dozları aşıldığında akut olarak kötüleşebilir. Bu etkilerin klinik önemi bilinmemekle birlikte potasyum tutucu olmayan diüretikler ile beta agonistlerin birlikte kullanımında dikkatli olunması önerilir. Potasyum düzeyinin izlenmesi gerekebilir.

##### Digoksin

10 gün boyunca digoksin almış sağlıklı gönüllü bireylere sırasıyla tek doz intravenöz ve oral rasemik albuterol uygulamasından sonra serum digoksin düzeyinde ortalama düşüş sırasıyla %16 ve %22 olmuştur. Kronik olarak levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi ve digoksin alan obstrüktif solunum yolu hastalığına sahip hastalar için bu bulguların klinik önemi belirsizdir. Yine de digoksin ve levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi almakta olan hastalarda serum digoksin düzeyinin değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar

Monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan hastalarda veya bu tür ilaçların kullanımının bırakılmasının ardından 2 hafta içerisinde VALBUTYN inhalasyon çözeltisi kullanımında son derece dikkatli olunmalıdır, çünkü levalbuterolün vasküler sistem üzerindeki etkileri güçlenebilir. MAO inhibitörleri veya trisiklik antidepresanları kullanan hastalarda alternatif tedavi düşünülmelidir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için VALBUTYN tedavisi sırasında özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Eğer gebelik tespit edilirse, devam eden VALBUTYN tedavisinin alternatif tedavilere karşı yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Kontraseptif ilaçlar üzerine etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

VALBUTYN inhalasyon çözeltisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir. Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda VALBUTYN inhalasyon çözeltisi kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

İnsanda terapötik dozda levalbuterol inhalasyonunun ardından plazma konsantrasyonu çok düşüktür. Levalbuterolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

VALBUTYN inhalasyon çözeltisi emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Levalbuterol HCl ile fertilite çalışması yürütülmemiştir.

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

VALBUTYN'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bilinmemektedir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Astımlı yetişkinlerde ve adölesanlarda levalbuterol inhalasyon çözeltisinin kullanımına bağlı advers olay bilgisi, 12 yaş ve üzeri astım hastalarında (n=362) gerçekleştirilen 4 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü çalışmadan elde edilmiştir. Levalbuterol inhalasyon çözeltisi veya rasemik salbutamol alan hastalarda görülen advers etkiler aşağıda verilmektedir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıflandırılması ve sıklığı ile verilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Lenfodenopati

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, hipertoni, sinirlilik, titreme, anksiyete, migren

Bilinmiyor: Elde hiperestezi, uykusuzluk, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Gözde kaşıntı

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi

Bilinmiyor: Anormal EKG, EKG'de değişiklik, hipertansiyon, hipotansiyon, senkop

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

Çok yaygın: Viral enfeksiyon, rinit

Yaygın: Öksürükte artış, sinüzit, konka ödemi

Bilinmiyor: Astımın artması, hırıltılı solunum

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi

Bilinmiyor: Diyare, ağız kuruluğu, boğaz kuruluğu, gastroenterit, bulantı, kusma

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Bacak krampları

Bilinmiyor: Miyalji

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Alerjik reaksiyon, grip benzeri semptomlar, yaralanma, ağrı, sırt ağrısı

Bilinmiyor: Ürperme, göğüste ağrı, terleme

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda levalbuterol inhalasyon çözeltisinin kullanımına bağlı advers olay bilgisi, 6-11 yaş arası pediyatrik astım hastalarında (n=316) gerçekleştirilen 3 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ve plasebo kontrollü çalışmadan elde edilmiştir. Levalbuterol inhalasyon çözeltisi veya rasemik salbutamol alan hastalarda görülen advers etkiler aşağıda verilmektedir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Lenfodenopati

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Otitis media

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

Çok yaygın: Astım, farenjit, rinit

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Egzema, döküntü, ürtiker

## **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Miyalji

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Karın ağrısı, yaralanma, asteni, ateş, ağrı, viral enfeksiyon

## **Pazarlama sonrası deneyim**

Klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisinin onay sonrası kullanımında gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belli olmayan popülasyonda istemli olarak bildirildiğinden sıklığının doğru biçimde saptanması ya da ilaç kullanımı ile nedensel bir ilişki kurulması her zaman mümkün değildir. Bu olaylar ciddiyet, bildirim sıklığı ya da beta reseptör aracılı mekanizmaya benzerliği nedeniyle seçilmiştir: anjiyoödem, anafilaksi, aritmi (atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ekstrasistol dahil olmak üzere), astım, göğüs ağrısı, öksürük artışı, disfoni, dispne, gastroözafageal reflü hastalığı (GERD), metabolik asidoz, bulantı, sinirlilik, döküntü, taşikardi, tremor ve ürtiker.

Ek olarak, diğer semptomimetik ilaçlar gibi levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi hipertansiyon, anjina, vertigo, merkezi sinir sistemi uyarılması, uykusuzluk, baş ağrısı ve orofarenkste kuruluk ya da irritasyon gibi advers reaksiyonlara neden olabilir.

### **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: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımından beklenen semptomlar aşırı beta adrenerjik reseptör uyarılması ve/veya İstenmeyen Etkiler bölümünde listelenen nöbetler, anjina, hipertansiyon ya da hipotansiyon, 200 vuruş/dakikaya kadar taşikardi, aritmi, sinirlilik, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu, palpitasyon, bulantı, baş dönmesi, yorgunluk, halsizlik ve uykusuzluk gibi semptomların ortaya çıkması ya da alevlenmesinden oluşur. Hipokalemi de ortaya çıkabilir. Tüm

sempatomimetik ilaçlar gibi kardiyak arrest ve hatta ölüm de VALBUTYN inhalasyon çözeltisinin kötüye kullanımı ile ilişkili olabilir.

#### Tedavi

Tedavi, VALBUTYN inhalasyon çözeltisinin kesilmesi ile birlikte uygun semptomatik tedaviden oluşur. Bronkospazma yol açabileceği akılda tutularak bir kardiyoselektif beta reseptör blokerinin dikkatli biçimde kullanımı düşünülebilir. Diyalizin doz aşımı tedavisinde yararlı olup olmayacağına dair yeterli kanıt yoktur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta-2-Adrenoseptör Agonistleri

ATC Kodu: R03AC

#### *Etki mekanizması*

Solunum yolu düz kasları üzerindeki beta2 adrenerjik-reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklazın aktivasyonuna ve siklik-3', 5' adozin monofosfatın (siklik AMP) hücre içi konsantrasyonunda artışa yol açar. cAMP'deki artış protein kinaz A aktivasyonu ile ilişkilidir. Protein kinaz A, miyozin fosforilasyonunu inhibe eder ve hücre içi iyonik kalsiyum konsantrasyonunu düşürür, bu da kas gevşemesiyle sonuçlanır. Levalbuterol trakeden terminal bronşiyollere kadar tüm solunum yolu düz kaslarını gevşetir. Artan cAMP konsantrasyonları ayrıca solunum yollarında mast hücrelerinden mediyatörlerin salıverilmesinin engellenmesiyle de ilişkilidir. Levalbuterol solunum yolunu gevşetmek için spazmojenen bağımsız olarak fonksiyonel antagonist olarak etki gösterir, böylece tüm bronkokonstriktör maruziyete karşı koruyucu olur. Beta2 adrenerjik reseptörler bronşiyal düz kaslar üzerinde etkili reseptörler olarak tanımlanmakla birlikte, veriler insan kalbinde %10-50'si beta2 adrenerjik reseptörler olan beta-reseptörler olduğunu göstermektedir. Ancak bu reseptörlerin kesin fonksiyonu kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, tüm beta adrenerjik agonist ilaçlar bazı hastalarda nabız atış hızında, kan basıncında, semptomlarda ve/veya elektrokardiyogramda değişim gibi anlamlı kardiyovasküler etkilere sebep olabilirler.

#### Yetişkinler ve 12 yaş ve üstü adolesanlar

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hafif ve orta şiddette astımı olan 20 yetişkine tek doz levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi (0,31 mg, 0,63 mg ve 1,25 mg) ve rasemik albuterol sülfat inhalasyon çözeltisi (2,5 mg) uygulanmıştır. Aktif tedavinin tüm dozları plaseboya göre anlamlı derecede fazla bronkodilatasyona yol açmıştır (doz öncesi FEV ortalamasındaki değişim oranı ile ölçülmüştür) ve aktif tedavi kolları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 1,25 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi ve 2,5 mg rasemik albuterol sülfat inhalasyon çözeltisine verilen bronkodilatasyon yanıtları 6 saatlik değerlendirme periyodunda klinik olarak karşılaştırılabilir bulunurken (başlangıca göre >%15 FEV artışı), 1,25 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisinin ardından etki süresi biraz daha uzun olmuştur. Tüm aktif dozlarda sistemik beta adrenerjik advers etkiler gözlenmiş ve genellikle (R)-albuterol için doz ile ilişkili olmuştur. 1,25 mg VALBUTYN



inhalasyon çözeltisi ile gözlenen sistemik beta adrenerjik advers etki oranı 2,5 mg rasemik albuterol sülfat inhalasyon çözeltisine göre biraz daha yüksek olmuştur.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada hafif-orta derecede astımı olan 12 yetişkine Pari LC Jet™ nebulizör ile tek doz 2,5 mg rasemik albuterol sülfat, 1,25 mg levalbuterol hidroklorür, 1,25 mg (S)-albuterol ya da plasebo uygulamasından 20 ve 180 dakika sonra inhale metakolin klorür uygulanmıştır. Rasemik albuterol sülfat, levalbuterol hidroklorür ve (S)-albuterol, metakolin kaynaklı bronkokonstrüksiyona karşı uygulamadan 20 dakika sonra koruyucu etki gösterirken (S)-albuterolün etkisi minimal olmuştur. Uygulamadan 180 dakika sonra 1,25 mg levalbuterol hidroklorür ve 2,5 mg rasemik albuterolsülfatın bronş koruyucu etkileri karşılaştırılabilir bulunurken 1,25 mg (S)-albuterol bronş koruyucu etki göstermemiştir.

Hafif-orta derecede astımı olan yetişkinlerde yürütülen bir klinik çalışmada 5 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi (30 dakika ara ile dört ardışık 1,25 mg) ve 10 mg rasemik albuterol sülfat inhalasyon çözeltisi (30 dakika ara ile dört ardışık 2,5 mg) kümülatif dozlarının karşılaştırılabilir etkililik (başlangıca göre FEV değişimi) ve güvenliliği (kalp atımı, kan basıncı, EKG, serum potasyumu ve tremor) gösterilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim ve dağılım

Yetişkinler ve 12 yaş ve üstü adolesanlar

Levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi farmakokinetiği randomize bir çalışmada 30 sağlıklı gönüllüde tek doz 1,25 mg ve kümülatif doz 5 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi ile tek doz 2,5 mg ve kümülatif doz 10 mg rasemik albuterol sülfat inhalasyon çözeltisinin PARI LC Jet™ nebulizör ve Dura-Neb 2000 kompresör aracılığıyla uygulanması ile araştırılmıştır.

Tek doz 1,25 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi uygulamasının ardından (R)-albuterol (EAA: 3,3 ng•sa/mL) maruziyeti tek doz 2,5 mg rasemik albuterol inhalasyon çözeltisi uygulamasına göre (EAA: 1,7 ng•sa/mL) yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 5). Kümülatif 5 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi (30 dakika ara ile 4 kez 1,25 mg) ya da kümülatif 10 mg rasemik albuterol inhalasyon çözeltisinin (30 dakika ara ile 4 kez 2,5 mg) ardından (R)-albuterol C<sub>max</sub> ve EAA değerleri karşılaştırılabilir bulunmuştur (Bkz. Tablo 6).

**Tablo 6: Sağlıklı yetişkinlerde farmakokinetik parametreler (ortalama (SS))**

	Tek doz		Kümülatif doz	
	Levalbuterol hidroklorür	Rasemik albuterol sülfat 2,5 mg	Levalbuterol hidroklorür	Rasemik albuterol sülfat 10 mg
	1,25 mg		5 mg	

Cmaks (ng/mL) (R)-albuterol	1,1 (0,45)	0,8 (0,41)**	4,5 (2,2)	4,2 (1,51)**
Tmaks (h) $\gamma$ (R)-albuterol	0,2 (0,17, 0,37)	0,2 (0,17, 1,5)	0,2 (-0,18*, 1,25)	0,2 (-0,28*, 1)
EAA (ng•sa/mL) (R)-albuterol	3,3 (1,58)	1,7 (0,99)**	17,4 (8,56)	16 (7,12)**
T1/2 (sa) (R)-albuterol	3,3 (2,48)	1,5 (0,61)	4 (1,05)	4,1 (0,97)

Tmaks için medyan (Min, Maks).

\* Negatif Tmaks ilk ve son uygulama arasında Cmaks ortaya çıktığını gösterir.

\*\* Değerler yalnızca(R)-albuterole aittir ve (S)-albuterölü içermez.

6-11 yaş arasındaki çocuklar

(R)- ve (S)-albuterölün astımlı çocuklardaki farmakokinetik parametreleri popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak elde edilmiştir. Bu veriler Tablo 7’de sunulmaktadır. Karşılaştırma amacıyla farklı bir çalışmadaki geleneksel farmakokinetik analizden elde edilmiş olan yetişkin verileri de Tablo 7’de sunulmaktadır.

Çocuklarda 0.63 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi uygulamasının ardından (R)-albuterölün EAA ve Cmaks değerleri 1,25 mg rasemik albuterol sülfat inhalasyon çözeltisi uygulama ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

0,63 mg levalbuterol hidroklorür inhalasyon çözeltisi çocuk ve yetişkinlere uygulandığında, çocuklarda öngörülen (R)-albuterol Cmaks değeri yetişkinlerdeki gibi bulunurken (0,52 vs. 0,56 ng/mL), öngörülen EAA değeri (2,55 ng•sa/mL) yetişkinlere göre (1,65 ng•sa/mL) 1,5 kat yüksek olmuştur. Bu veriler 6-11 yaş arasındaki çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük doz önerilmesini desteklemektedir (Bkz. Bölüm 4.3).

**Tablo 7: (R)-Yetişkinlerde ve pediyatrik hastalarda (6-11 yaş) albuterol maruziyeti**

	6-11 yaş arasındaki çocuklar			12 yaş ve üstü çocuklar ve yetişkinler		
	Levalbuterol hidroklorür	Levalbuterol hidroklorür	Rasemik albuterol	Levalbuterol hidroklorür	Levalbuterol hidroklorür	Rasemik albuterol
	0,31 mg	0,63 mg	1,25 mg	2,5 mg	0,63 mg	1,25 mg
EAA <sub>0-∞</sub> (ng•sa/mL) <sup>c</sup>	1,36	2,55	2,65	5,02	1,65 <sup>a</sup>	3,3 <sup>b</sup>
Cmaks (ng/mL) <sup>d</sup>	0,303	0,521	0,553	1,08	0,56 <sup>a</sup>	1,1 <sup>b</sup>

Değerler doğrusal farmakokinetik kabulü ile öngörülmüştür.

a,b Tablo 6’dan alınan veriler.

c 0-sonsuz arasında plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan.

d Maksimum plazma konsantrasyonu.

#### Biyotransformasyon:

Yayınlanmış literatürdeki mevcut bilgiler, insanlarda albuterol enantiyomerlerinin metabolizması için sorumlu primer enzimin SULT1A3 (sülfotransferaz) olduğunu ileri sürmektedir. Rasemik albuterol oral organik kömür uygulamasından sonra inhalasyon yoluyla veya intravenöz olarak uygulandığında (R)- ve (S)-albuterol enantiyomerlerinin arasında konsantrasyon zaman eğrileri altında 3-4 katlık bir fark meydana gelmiştir, (S)-albuterol konsantrasyonları sabit olarak daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, organik kömür ön tedavisi olmaksızın oral ya da inhalasyon uygulaması sonrasında farklılıklar 8-24 kat olmuştur. Bu durum (R)-albuterolün SULT1A3 tarafından tercihen gastrointestinal yoldan metabolize olduğunu ileri sürmektedir.

#### Eliminasyon:

Albuterol enantiyomerleri eliminasyonun primer yolu ana bileşik ya da primer metabolit şeklinde böbreklerdir (%80-100). İlacın %20'sinden azı dışkıda saptanmaktadır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum hakkında mevcut veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin levalbuterol inhalasyon çözeltisi 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 yarılanma ömrü üzerinde etkisi olmamakla birlikte, rasemik albuterol klerensinde %67 oranında bir düşüşe yol açmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalara VALBUTYN inhalasyon çözeltisinin yüksek dozları uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### *Karsinojenite, mutajenite, fertilité*

Levalbuterol HCl ile karsinojenite çalışması bulunmamakla birlikte, rasemik albuterol sülfatın karsinojenik potansiyeli değerlendirilmiştir.

Sprague-Dawley sıçanlarıyla gerçekleştirilen 2 yıllık çalışmada  $\geq 2$  mg/kg/gün diyet dozlarında değerlendirilen rasemik albuterol sülfat, mezovaryumun benign leiomyom insidansında doza bağlı olarak anlamlı ölçüde artışa neden olmuştur (mg/m<sup>2</sup> temelinde önerilen günlük maksimum levalbuterol HCl inhalasyon dozunun yetişkinler için yaklaşık 4 katı ve çocuklar için yaklaşık 5 katı). CD-I farelerinde gerçekleştirilen 18 aylık bir çalışmada ve Golden hamsteriyle gerçekleştirilen 22 aylık bir çalışmada diyet ile uygulanan rasemik

albuterol sülfat tümör oluşumuna ilişkin kanıt saptamamıştır. Uygulanan diyet dozları CD-I farelerinde 500 mg/kg/gün ( $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol HCl dozunun yaklaşık 540 katı ve  $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levalbuterol HCl dozunun yaklaşık 630 katı) ve Golden hamsterlerinde 50 mg/kg/gün ( $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol HCl dozunun yaklaşık 90 katı ve  $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde çocuklar için önerilen günlük maksimum levalbuterol HCl dozunun yaklaşık 105 katı) olmuştur.

Levalbuterol HCl'nin Ames testinde veya CHO/HPRT Memeli İleri Gen Mutasyon Testinde mutajenik olmadığı gösterilmiştir. Levalbuterol HCl, fare kemik iliğinde in vivo mikronükleus testinde klastojenik olmamıştır. Rasemik albuterol sülfat, CHO hücre kültürlerinde in vitro kromozomal aberasyon testinde klastojenik bulunmamıştır. Levalbuterol HCl ile fertilité çalışması yürütülmemiştir. Sıçanlarda rasemik albuterol sülfatla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında 50 mg/kg/gün doza kadar ( $\text{mg}/\text{m}^2$  temelinde yetişkinler için önerilen günlük maksimum levalbuterol HCl dozunun yaklaşık 108 katı) fertilitenin bozulmasına neden olmadığı gösterilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum Klorür  
Sülfürik Asit  
Enjeksiyonluk Su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında alüminyum saşede içerisinde ısı ve ışıktan koruyarak saklayınız. Saşeler açıldıktan sonra flakonlar kapalı şekilde, saşelerin içinde 14 gün (2 hafta) süreyle saklanabilir.

Flakon saşeden çıkarıldıktan sonra açılmamak kaydıyla 7 gün (1 hafta) süreyle saklanabilir.

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

VALBUTYN adlı ürünümüzde primer ambalaj malzemesi olarak 3 ml Transparan Düşük Yoğunluklu Polietilen Tek-Doz flakon ve Alüminyum Saşede kullanılmaktadır. Bir kutu içinde 3 adet saşede ve her saşede 10 adet tek-doz flakon olacak şekilde kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2018/77

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

İlk ruhsat tarihi:19.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**