

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipratropium/Salbutamol Orion 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 ml:n ampulli sisältää 0,5 mg ipratropiumbromidia (525 mikrogrammana ipratropiumbromidimonohydraattia) ja 2,5 mg salbutamolia (sulfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ipratropium/Salbutamol Orion sumutinliuos on tarkoitettu bronkospasmin hoitoon keuhkohtaumatautia sairastaville aikuisille ja nuorille, jotka tarvitsevat oireenmukaista hoitoa sekä ipratropiumbromidilla että salbutamolilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito pitää aloittaa ja antaa lääkärin valvonnassa, esim. sairaalaolosuhteissa. Kotihoitoa voidaan suositella erityistapauksissa (vaikeista oireista kärsiville potilaille tai suurempia annoksia tarvitseville kokeneille potilaille), kun pieni annos nopeasti vaikuttavaa keuhkoputkia laajentavaa beeta-agonistia on ollut riittämätön helpottamaan oireita ja kun on konsultoitu erikoislääkärää.

Hoito sumutinliuksella pitää aina aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella (1 kerta-annossäiliö). Hyvin vaikeissa tapauksissa oireiden lievitykseen voidaan tarvita kaksi kerta-annossäiliötä.

Potilasta pitää kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli ilmenee akuuttia, nopeasti pahenevaa hengenahdistusta tai selvää hoitovasteen heikentymistä.

Hoito lopetetaan, kun on saavutettu riittävä oireiden lievitys.

Suosittelun annos on:

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat ja yli 12-vuotiaat lapset): Yhden ampullin sisältö kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Ipratropium/Salbutamol Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi valmisteen käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Tietoja ei ole saatavilla. Ipratropium/Salbutamol Orion -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Sitä on siksi käytettävä varoen näille potilaille.

Antotapa

Inhalaatioon.

Ipratropium/Salbutamol Orion 0,5 mg/2,5 mg sumutinliuosta voidaan antaa soveltuvalla sumutinlaitteella, esimerkiksi PARI LC PLUS -sumuttimella, jet-sumuttimella tai ylipaineventilaattorilla sen jälkeen, kun kerta-annosampulli on avattu ja sen sisältö on siirretty sumutinkammioon. Sumutinliuoksen käyttöä ei ole rajoitettu pelkästään esitettyihin esimerkkeihin, vaan sitä voidaan käyttää myös terveydenhuollon ammattilaisen hoitokokemuksen pohjalta. Täydet ohjeet sumutinlaitteen käytöstä löytyvät laitteen käyttöohjeista. Potilasta on kehoitettava lukemaan ne huolellisesti ennen inhalaation aloittamista.

Lääkkeenannon ominaisuuksia tutkittiin *in vitro*-ympäristössä PARI LC PLUS -sumutinlaitteella:

Pisaroiden kokojakaama			Lääkkeen antonopeus (mikrogrammaa/ml)	Annettu lääkkeen kokonaismäärä (mikrogrammaa/2,5 ml)
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamoli: 78,30 Ipratropium: 15,31	Salbutamoli: 532,96 Ipratropium: 106,23

Keuhkoinhalaatiosta ja kertymätavoista ei ole saatavilla tietoja niiden sumutinjärjestelmien osalta, joita ei ole tutkittu.

Muun tutkimattoman sumutinjärjestelmän käyttö voi muuttaa vaikuttavien aineiden kertymistä keuhkoihin. Tämä voi puolestaan muuttaa valmisteen tehoa ja turvallisuutta ja annoksen muuttaminen voi tällöin olla tarpeen.

Kerta-annosampulleissa oleva sumutinliuos on tarkoitettu vain inhalaatiokäyttöön. Sitä ei saa ottaa suun kautta eikä antaa parenteraalisesti.

- i. Valmistele sumutinlaite valmistajan ohjeiden ja lääkärin neuvojen mukaisesti.
- ii. Irrota uusi ampulli varovasti levystä. Älä koskaan käytä ampullia, joka on jo avattu.

- iii. Avaa ampulli vääntämällä korkki pois. Huolehdi aina, että pidät ampullia pystyasennossa.
- iv. Ellei lääkäri ole muutoin ohjeistanut, purista kaikki muoviampullin sisältö sumutinkammioon.
- v. Kokoa sumutinlaite ja käytä sitä lääkärin ohjeiden mukaisesti. Kokonaisen annoksen inhalaatioon kuluva aika on yleensä 5-15 minuuttia.
- vi. Puhdista sumutinlaite valmistajan ohjeiden mukaisesti sumutuksen jälkeen. On tärkeää pitää sumutinlaite puhtaana.

Koska kerta-annosampullit eivät sisällä säilytysaineita, niiden sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja uutta ampullia käytetään jokaisen lääkkeenannon yhteydessä mikrobikontaminaation välttämiseksi. Osittain käytetyt, avatut tai vaurioituneet kerta-annosampullit on hävitettävä.

Sumutinkammioon jäävä sumutinliuos pitää hävittää.

Seuraava lääkkeenanto saa tapahtua aikaisintaan 6 tunnin kuluttua. Päivittäinen annos ei saa ylittää neljää ampullia.

On erittäin suositeltavaa, että Ipratropium/Salbutamol Orion -valmistetta ei sekoiteta muihin lääkkeisiin samassa sumutinlaitteessa.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, joilla on hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia tai takyarytmia.

Yliherkkyys vaikuttaville aineille (salbutamolisuльфаatti, ipratropiumbromidi), atropiinille tai sen johdannaisille ja/tai muille antikolinergeille/beetasympatomimeeteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta pitää kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli ilmenee akuuttia hengenahdistusta tai selvää hoitovasteen heikentymistä.

Yliherkkyys

Välittömiä yliherkkyysreaktioita voi ilmetä annon jälkeen. Urtikariaa, angioedeemaa, ihottumaa, bronkospasmiä, suun ja nielun edemaa ja anafylaksiaa on havaittu harvinaisissa tapauksissa.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Muiden inhalaatiohoitojen tapaan Ipratropium/Salbutamol Orion -valmisteen käytössä on olemassa inhalaation aiheuttaman bronkokonstriktion tai paradoksaalisen bronkospasmin riski. Jos näin tapahtuu, potilaalle ilmaantuu välittömästi lisää hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta annoksen ottamisen jälkeen. Nämä oireet pitää hoitaa välittömästi toisella lääkemuodolla tai toisenlaisella nopeavaikutteisella inhaloitavalla bronkodilaattorilla. Ipratropiumbromidi/salbutamolien käyttö on keskeytettävä välittömästi, potilaan tila pitää arvioida ja tarpeen mukaan on aloitettava toisenlainen hoito.

Silmäkomplikaatiot

Useista erilaisista silmäkomplikaatioista on myös ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa silloin, kun aerosolimuodossa olevaa ipratropiumbromidia on sumutettu vahingossa silmään joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta2-agonistin kanssa. Potilaille on siksi neuvottava ipratropiumbromidi/salbutamolien oikea käyttö sumutinlaitteen kanssa. Potilaita on varoitettava siitä, etteivät he anna sumutinliuoksen tai -sumun päästä silmiinsä. Jotta lääke ei joudu vahingossa silmään, sumutettava suspensio kannattaa antaa mieluummin suukappaleen kuin kasvomaskin avulla.

Silmäkomplikaatioita voivat olla mm. mustuaisten laajentuneisuus, näön hämärtyminen, silmänpaineen lisääntyminen, silmäkipu ja ahdaskulmaglaukooma (mukaan lukien akuutti ahdaskulmaglaukooma). Potilaita, joilla voi olla alttius glaukoomalle, pitää varoittaa erityisesti silmien suojaamistarpeesta. Glaukoomalääkitys on tehokas akuutin ahdaskulmaglaukooman ehkäisyssä sille alttiilla henkilöillä.

Silmäkipu tai epä mukavuuden tunne silmässä, näön hämärtyminen, visuaaliset sädekehäaistimukset tai värilliset pisteet yhdessä sidekalvon verentungoksesta tai sarveiskalvon turvotuksesta johtuvan silmien punoituksen kanssa saattavat olla akuutin ahdaskulmaglaukooman ilmentymiä. Jos mikä tahansa näistä oireyhdistelmistä kehittyy, pitää aloittaa hoito mioottisilla silmätipoilta ja potilaan on syytä hakeutua välittömästi erikoislääkärin arvioon.

Systeemiset vaikutukset

Seuraavien sairauksien kohdalla ipratropiumbromidi/salbutamolia voidaan käyttää vain huolellisen hyöty-haitta-suhteen arvioinnin jälkeen: riittämättömästi hallinnassa oleva diabetes mellitus, tuore sydäninfarkti ja/tai vaikea-asteinen orgaaninen sydän- tai verisuonisairaus, kilpirauhasen liikatoiminta, feokromosytooma, eturauhasen liikakasvu, virtsarakon kaulan obstruktio ja ahdaskulmaglaukooman riski.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos ipratropiumbromidi/salbutamolia käyttää potilas, jolla on sydänsairaus (vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus, rytmihäiriöitä). Sydän- ja verisuonivaikutuksia voidaan tavata käytettäessä sympatomimeettisiä lääkkeitä, myös salbutamolien kohdalla. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä tiedoissa ja julkaistussa tutkimuskirjallisuudessa on jonkin verran näyttöä harvinaisena esiintyvistä sydänlihaksen iskemiasta, joka on ollut yhteydessä lyhytvaikutteisten beeta-agonistien, kuten salbutamolien käyttöön.

Potilaita, joilla on taustalla vaikea-asteinen sydänsairaus (esim. iskeeminen sydänsairaus, rytmihäiriöitä tai vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat salbutamolia hengitystiesairauden hoitona, on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heille ilmaantuu rintakipua tai muita sydänsairauden pahenemisen oireita. Huomiota on kiinnitettävä hengenahdistuksen ja rintakivun kaltaisten oireiden arviointiin, koska ne voivat olla joko hengityselin- tai sydänperäisiä.

Hypokalemia

Beeta2-agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavaa hypokalemiaa. Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa vaikea-asteista hengitystieahtaamaa, koska tämä vaikutus voi voimistua samanaikaisen ksantiinijohdos-, diureetti- ja steroidihoidon myötä. Hypokalemia voi aiheuttaa lisääntynyttä herkkyyttä rytmihäiriöille potilailla, joita hoidetaan digoksiinilla. Lisäksi hypoksia voi voimistaa hypokalemian vaikutuksia sydämen

rytmiin. Seerumin kaliumpitoisuuksien seuranta on suositeltavaa tällaisissa tilanteissa.

Ruoansulatuskanavan toimintahäiriö

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla voi olla herkkyyttä maha-suolikanavan liikkuvuuteen liittyville häiriöille. Siksi ipratropiumbromidia ja muita antikolinergisiä lääkkeitä pitää käyttää varoen näiden potilaiden hoidossa.

Jos on tarpeen käyttää suositusannosta suurempia annoksia bronkokonstriktion (tai bronkospasmin) oireiden hallintaan, potilaan hoitosuunnitelma on arvioitava uudelleen.

Vaikutus hampaisiin

Hammaskarieksesta on ilmoitettu salbutamolien käytön yhteydessä. Erityisesti lasten kohdalla on suositeltavaa kiinnittää huomiota asianmukaiseen suuhygieniaan ja tarkastaa hampaat säännöllisesti.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia on raportoitu suuriannoksen laskimoon sekä nebulisoituna annetun lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon yhteydessä, pääasiassa potilailla, joita on hoidettu vaikeaan astmaan tai keuhkohtaumatautiin liittyvän bronkospasmin akuutin pahenemisen vuoksi (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Laktaattipitoisuuksien kasvu saattaa johtaa hengenahdistukseen ja kompensoivaan hyperventilaatioon, jotka voidaan virheellisesti tulkita merkeiksi astmahoidon epäonnistumisesta, mikä voi johtaa aiheettomaan lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon tehostamiseen. Sen vuoksi suositellaan, että tällaisessa tilanteessa potilaiden tilaa seurataan seerumin laktaatin kohoamisen ja siitä johtuvan metabolisen asidoosin kehittymisen varalta.

Ampulli on käyttövalmis eikä sitä tarvitse laimentaa. Joissakin laitteissa tarvitaan kuitenkin yli 2,5 ml:n tilavuus. Näissä tapauksissa lisää keittosuolaliuosta ipratropiumbromidi/salbutamoliin tarvittavan minimi-tilavuuden aikaansaamiseksi.

Pediatriset potilaat

Ipratropiumbromidi/salbutamolia ei pidä käyttää lasten hoidossa (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen muiden beeta2-agonistien, kortikosteroidien, antikolinergien ja ksantiinijohdosten (esim. teofylliinin) käyttö voi voimistaa ipratropiumbromidi/salbutamolien vaikutusta hengitysteiden toimintaan ja saattaa nostaa haittavaikutusten vaikeusastetta. Johtuen vastakkaisesta farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta salbutamoliansosan kanssa, mahdollisesti vakavaa tehon vähenemistä voi ilmetä samanaikaisen beetasalpaajien, kuten propranololin, annon yhteydessä.

Salbutamoli pitää annostella varovasti potilaille, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin estäjillä tai trisyklisillä masennuslääkkeillä, koska adrenergisten beeta2-agonistien vaikutus voi voimistua.

Halogenoituja hiilivetyjä sisältävien anesteettien, esim. halotaanin, trikloorietyleenin ja enfluraanin, inhalaatio voi lisätä alttiutta sydän- ja verisuonielimistöön kohdistuville beeta2-agonistien haittavaikutuksille. Sen vuoksi näitä lääkkeitä käytettäessä potilaan tilaa pitää seurata huolellisesti. Vaihtoehtoisesti on harkittava ipratropiumbromidi/salbutamolien käytön keskeyttämistä ennen kirurgista toimenpidettä.

Beeta2-agonistihoido voi aiheuttaa mahdollisesti vakavaa hypokalemiaa. Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa vaikea-asteista hengitystieahtaamaa, koska tämä vaikutus voi voimistua samanaikaisen ksantiinijohdos-, diureetti- ja steroidihoidon myötä. Mahdollisesti vakavia rytmihäiriöitä voi ilmetä digoksiinin ja ipratropiumbromidi/salbutamolin samanaikaisen annon yhteydessä. Hypokalemia voimistaa yhteisvaikutusriskiä ja kaliumpitoisuuksia pitää seurata säännöllisesti. Hypokalemia voi aiheuttaa lisääntyntä herkkyyttä rytmihäiriöille potilailla, joita hoidetaan digoksiinilla.

Muiden antikolinergisten valmisteiden vaikutus voi voimistua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ipratropiumbromidin ja salbutamolin yhdistelmän käytöstä raskaana oleville naisille (raskauden alkuvaiheessa). Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta hyvin suurilla annoksilla. Mahdollista riskiä ihmisikiölle ei tunneta. Ipratropiumbromidi/salbutamolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole täysin välttämätöntä. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille (etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana).

Salbutamoli

Beeta-agonistien käytöstä raskauden alkuvaiheen aikana kertyneiden tietojen perusteella salbutamolilla ei ole haitallista vaikutusta annoksilla, joita inhalaatiohoidossa normaalisti käytetään. Suuret systeemiset annokset raskauden loppuvaiheessa voivat aiheuttaa kohdun supistuksia ja aiheuttaa beeta2-spesifejä reaktioita sikiössä/vastasyntyneessä lapsessa, kuten takykardiaa ja hypoglykemiaa. Suositelluilla annoksilla toteutetun inhalaatiohoidon aikana ei odoteta ilmenevän näitä haittavaikutuksia raskauden loppuvaiheessa.

Ipratropiumbromidi

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ipratropiumbromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Salbutamolia voi käyttää rintaruokinnan aikana. Ei tiedetä, erittykö ipratropiumbromidi ihmisen rintamaitoon. Ipratropiumbromidin farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen ei ole todennäköistä, että se erittyisi merkittävässä määrin rintamaitoon. Kun tehdään päätös siitä, jatketaanko/lopetetaanko imetys vai jatketaanko/keskeytetäänkö ipratropiumbromidi/salbutamolihoito, on otettava huomioon imetyksen lapselle tuomat hyödyt ja ipratropiumbromidi/salbutamolihoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ipratropiumbromidi/salbutamolin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty tutkimuksia. Eläinkokeissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille konventionaalisten lisääntymistoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää

kuitenkin kertoa, että heille saattaa ilmaantua haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, silmän mukautumishäiriötä, mustuaisten laajentuneisuutta tai näön hämärtymistä ipratropiumbromidi/salbutamolihoidon aikana. Jos potilaalle ilmaantuu edellä mainittuja haittavaikutuksia, häntä on kehotettava välttämään mahdollisesti vaaraa aiheuttavia tehtäviä, kuten auton ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää ipratropiumbromidi/salbutamolin antikolinergisten ja beeta2-sympatomimeettisten ominaisuuksien aiheuttamina. Kuten kaikki inhaloitavat lääkkeet, ipratropiumbromidi/salbutamoli saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista.

Tavallisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky, kurkun ärsytys, yskä, suun kuivuminen, ruoansulatuskanavan toimintahäiriöt (mukaan lukien ummetus, ripuli ja oksentelu), pahoinvointi ja heitehuimaus.

Alla luetellut haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 3488 potilasta.

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA-elinluokkien ja esiintymistiheyksien perusteella.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Oire	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys, kielen, huulien ja kasvojen angioedeema	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Harvinainen
	Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Mielenterveyden häiriöt	Harvinainen
	Hermostuneisuus	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus, hermostuneisuuden tunne, vapina, kiertohuimaus	Melko harvinainen
	Hikoilu	Harvinainen

Silmät	Silmän mukautumishäiriöt, sarveiskalvon turvotus, glaukooma ⁽¹⁾ , silmäkipu ⁽¹⁾ , kohonnut silmänpaine ⁽¹⁾ , mustuaisten laajentuneisuus ⁽¹⁾ , näön hämärtyminen, sidekalvon verekyys, sädekehien näkeminen	Harvinainen
Sydän	Sydämentykytys, takykardia, systolisen verenpaineen nousu	Melko harvinainen
	Rytmihäiriöt, sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänlihaskemia (ks. kohta 4.4), supraventrikulaarinen takykardia), diastolisen verenpaineen lasku	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä, ääntöhäiriö, kurkun ärsytys	Melko harvinainen
	Bronkospasmi, paradoksaalinen bronkospasmi ⁽²⁾ (inhalaation aiheuttama bronkospasmi), kurkun kuivuminen, kurkunpään kouristus, nielun turvotus	Harvinainen

Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen, pahoinvointi	Yleinen
	Ruoansulatuskanavan liikkuvuushäiriöt (esim. ripuli, ummetus, oksentelu), hammaskaries, suun turvotus, suutulehdus, makuaistin muutokset	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihoreaktiot	Melko harvinainen
	Liikahikoilu, ihottuma, kutina, urtikaria, angioedeema, pruritus	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmi, lihasheikkous, lihaskipu ja lihaskouristus	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi ⁽³⁾	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Harvinainen

⁽¹⁾ Silmäkomplikaatioita on ilmoitettu silloin, kun aerosolimuodossa olevaa ipratropiumbromidia on joutunut kosketuksiin silmien kanssa joko yksin tai yhdessä adrenergisen beeta2-agonistin kanssa – ks. kohta 4.4.

⁽²⁾ Muiden inhalaatiohoitojen tapaan myös tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, jossa annoksen ottamista seuraa välittömästi hengityksen vinkumisen ja hengenahdistuksen lisääntyminen. Paradoksaaliseen bronkospasmiin tehoa nopeavaikutteinen inhaloitava bronkodilaattori, ja tila on hoidettava heti. Ipratropiumbromidi/salbutamolin käyttö on keskeytettävä heti, potilaan tila on arvioitava ja tarpeen mukaan on aloitettava toisenlainen hoito – ks. kohta 4.4.

⁽³⁾ Virtsaummen riski voi suurentua potilailla, joilla on ennestään virtsan ulosvirtauskanavan ahtauma.

Ks. kohdasta 4.4. varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutit ipratropiumbromidin yliannostuksen vaikutukset ovat lieviä ja ohimeneviä johtuen sen heikosta systeemisestä imeytymisestä inhalaation tai suun kautta annon jälkeen. Yliannostuksen oireet liittyvät siitä syystä todennäköisesti salbutamoliansosaan. Potilaan tilaa on siksi seurattava tarkoin mahdollisten salbutamolin yliannostuksesta johtuvien haittavaikutusten varalta.

Salbutamolin yliannostuksen ilmenemismuotoihin voi kuulua rasisrintakipua, hypertensiota, hypotensiota, sykepaineen laajenemista, sydämentykytyksiä, hypokalemiaa, takykardiaa, rytmihäiriöitä, rintakipua, vapinaa, punoitusta, levottomuutta, pahoinvointia, hyperglykemiaa, metabolista asidoosia, psykoottisia reaktioita ja heitehuimausta. Metabolista asidoosia on myös havaittu salbutamolin yliannostuksen yhteydessä, mukaan lukien maitohappoasidoosia, jota on raportoitu lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon yhteydessä suuriin hoitoannoksiin ja yliannostukseen liittyen. Siksi potilaan seuranta kohonneen seerumin laktaattipitoisuuden ja siitä johtuvan metabolisen asidoosin varalta voi olla aiheellista yliannostustilanteissa (erityisesti jos takypnea jatkuu tai pahenee, vaikka bronkospasmin muut löydökset, kuten hengityksen vinkuminen helpottuvat).

Hoito

Ipratropiumbromidi/salbutamoli-hoito pitää lopettaa. Hapto-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon seuranta pitää harkita. Hypokalemiaa voi esiintyä salbutamolin yliannostuksen jälkeen ja sen vuoksi seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava.

Suosittelusta vastalääke salbutamolin yliannostustilanteessa on sydänselkeä beetasalpaaja. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa näitä lääkkeitä potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt bronkospasmia. Tällaisten potilaiden kohdalla EKG:tä on seurattava.

Mikäli verenpaine on selvästi alentunut, volyymikorvaushoitoa suositellaan (esim. plasmatilavuuden lisääjillä).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina antikolinergien kanssa obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet ATC-koodi: R03AL02.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Ipratropiumbromidi on antikolinerginen aine, joka estää vagoalisesti välittyviä refleksejä toimimalla asetyylikoliiniin (välittäjäaine, joka vapautuu vagushermosta) muskariinivaikutuksen vastavaikuttajana. Ipratropiumbromidin inhalaation jälkeen tapahtuva bronkodilaatio on pääasiassa paikallista ja keuhkoihin rajoittuvaa. Se ei ole luonteeltaan systeemistä.

Salbutamoli on adrenerginen beeta2-agonisti, joka vaikuttaa hengitysteiden sileisiin lihaksiin

aiheuttaen relaksaation. Salbutamoli relaksoi kaikkia sileitä lihaksia henkitorvesta terminaalisiin ilmatiehyisiin ja suojaa bronkokonstriktiolta.

Ipratropiumbromidi/salbutamoli toimittaa hengitysteihin samanaikaisesti sekä ipratropiumbromidia että salbutamolisuolaa kohdistuen vaikutuksia sekä muskariini- että adrenergisissä beeta2-reseptoreissa keuhkoissa. Tämä tuottaa paremman bronkodilaation kuin kumpikin vaikuttava aine erikseen.

Pediatriset potilaat

Ipratropiumbromidi/salbutamolia ei ole tutkittu lapsipotilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Ipratropium

Imeytyminen

Kumulatiivinen munuaisten kautta tapahtuva erittyminen (0–24 h) on noin 3–4 %. Perustuen tähän tietoon ipratropiumbromidin kokonaishyötyosuus inhalaation jälkeen on arviolta 7–9 %.

Jakautuminen

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu i.v.-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Pitoisuus plasmassa laskee nopeasti, lasku on bifaasinen. Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) on noin 176 litraa ($\approx 2,4$ l/kg). Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 20 %). Kuten muutkaan kvaternääriset ammoniumyhdisteet, ipratropiumbromidi ei oletettavasti läpäise helposti veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Ipratropiumin kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Inhalaation jälkeen noin 87–89 % annoksesta metaboloituu, suurin osa luultavasti hapettumalla maksassa.

Eliminaatio

Inhalaation jälkeen noin 3,2 % lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta (kanta-aine ja metaboliitit) erittyy virtsaan. Ulosteiden kautta erittyvä kokonaisradioaktiivisuus on 69,4 % inhalaation jälkeen. Lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika on 3,2 tuntia. Virtsan päämetaboliitit sitoutuvat heikosti muskariinireseptoreihin, ja niitä voidaan pitää tehottomina.

Salbutamoli

Imeytyminen

Niety salbutamoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti joko hengitysteiden tai maha-suolikanavan kautta, ja sen oraalinen hyötyosuus on noin 50 %. Salbutamolin keskimääräinen huippupitoisuus 492 pg/ml plasmassa saavutetaan kolmessa tunnissa ipratropium/salbutamoli-inhalaation jälkeen.

Jakautuminen

Farmakokineettiset perusparametrit on laskettu i.v.-annon jälkeen plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Näennäinen jakautumistilavuus (V_z) on noin 156 litraa ($\approx 2,5$ l/kg). Vain 8 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Salbutamoli läpäisee veri-aivo-esteen ja saavuttaa aivokudoksessa pitoisuuden, joka on noin 5 % sen pitoisuudesta plasmassa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Tämän yhden inhalaatioannoksen jälkeen noin 27 % arvioidusta suokappaleen kautta saadusta annoksesta erittyy muuttumattomana 24 tunnin virtsaan. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 4 tuntia, keskimääräinen kokonaispuhdistuma 480 ml/min ja munuaispuhdistuma 291 ml/min.

Salbutamoli metaboloituu konjugoitumalla salbutamoli 4'-O-sulfaatiksi. Salbutamolin R(-)-enantiomeeri (levosalbutamoli) metaboloituu ensisijaisesti ja poistuu elimistöstä nopeammin kuin S(+)-enantiomeeri. Laskimoon annon jälkeen erittyminen virtsaan oli täydellistä noin 24 tunnin jälkeen. Pääosa annoksesta erittyi kanta-aineena (64,2 %) ja 12 % sulfaattikonjugaattina. Niellystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomana 31,8 % ja sulfaattikonjugaattina 48,2 %.

Ipratropiumbromidin ja salbutamolisolfaatin yhdistelmän imeytyminen

Yksittäisten aineiden, ipratropiumbromidin ja salbutamolisolfaatin, systeeminen imeytyminen ei lisääntynyt inhaloitaessa niitä samanaikaisesti.

Ipratropiumbromidi/salbutamolilla saavutettu additiivinen vaikutus perustuu siten sen yksittäisten aineiden paikalliseen yhteisvaikutukseen keuhkoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Rikkihappo (pH:n säätämiseksi)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 2 vuotta
Foliokätreestä poistamisen jälkeen: 3 kuukautta
Ampullin avaamisen jälkeen: Käytä välittömästi, hävitä kaikki käyttämätön sisältö.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.
Säilytä ampullit päällyspussissa tai pahvipakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Yksi LDPE-ampulli sisältää 2,5 ml väritöntä sumutinliuosta.

Viisi muoviampullia on pakattu suojausseihin, joissa on kolminkertainen laminointi (polyesterikalvo/alumiinifolio/polyetyleenikalvo). Suojapussit on pakattu pahvipakkauksiin, jotka sisältävät 10, 20, 40, 60, 80 tai 100 ampullia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käytä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Hävitä välittömästi käytön jälkeen.

Osittain käytetyt, avatut tai vahingoittuneet ampullit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31749

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.04.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.9.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipratropium/Salbutamol Orion 0,5 mg/2,5mg per 2,5 ml, lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 2,5 ml endosbehållare innehåller 0,5 mg ipratropiumbromid (som 525 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat) och 2,5 mg salbutamol (som salbutamolsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator.

Klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipratropium/Salbutamol Orion är indicerat för behandling av bronkospasm hos vuxna patienter och tonåringar som lider av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och behöver symptomatisk behandling med både ipratropiumbromid och salbutamol.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen ska inledas och administreras under medicinsk tillsyn, t ex på sjukhus. Behandling i hemmet kan rekommenderas i undantagsfall (allvarliga symptom eller till erfarna patienter som kräver högre doser) när en lågdos snabbverkande beta-agonistbronkodilator har varit otillräcklig för att ge lindring efter samråd med en erfaren läkare.

Behandlingen med nebulisatorlösningen i endosbehållare bör alltid startas med den lägsta rekommenderade dosen (1 endosbehållare). I mycket allvarliga fall kan två endosbehållare krävas för symptomlindring.

Patienten bör instrueras att omedelbart kontakta en läkare vid akut, snabbt förvärrad dyspné. Dessutom ska patienten uppmanas att söka läkarhjälp om behandlingseffekten minskar.

Administrering ska avbrytas när tillräcklig symptomlindring uppnås.

Rekommenderad dos är:

Vuxna (inkluderar äldre patienter och barn över 12 år): Innehållet i en endosbehållare tre eller fyra gånger dagligen.

Pediatrik population

Ipratropium/Salbutamol Orion rekommenderas inte till barn under 12 års ålder på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga data finns tillgängliga. Ipratropium/Salbutamol Orion har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och ska därför administreras med försiktighet hos dessa patienter.

Administreringssätt

För inhalation

Ipratropium/Salbutamol Orion kan administreras med hjälp av lämplig nebulisator, t.ex. PARI LC PLUS-nebulisator, jetnebulisator eller intermittent övertrycksventilator, efter att endosbehållaren med engångsdosen har öppnats och dess innehåll förts över till nebulisatorns kammare. Nebulisatorlösningens användningsområden är inte begränsade till de givna exemplen utan användningen kan även baseras på läkarens kliniska erfarenhet. Patienten ska uppmanas att noggrant läsa hela bruksanvisningen för respektive nebulisator innan inhalationsbehandlingen påbörjas.

Läkemedelstillförseln har studerats *in vitro* med en PARI LC PLUS-nebulisator:

Droppstorlek, fördelning (mikrometer)			Tillförselhastighet (mikrogram/min)	Total mängd tillfört läkemedel (mikrogram/2,5 ml)
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamol: 78,30 Ipratropium: 15,31	Salbutamol: 532,96 Ipratropium: 106,23

Det finns inga uppgifter avseende pulmonell inhalation och deponeringsmönster för nebulisatorsystem som inte har studerats.

Användning av andra, ej testade nebulisatorsystem kan förändra deponeringen av de aktiva substanserna i lungorna. Detta kan i sin tur förändra läkemedlets effekt och säkerhet och dosjustering kan då bli nödvändig.

Nebulisatorlösningen i endosbehållare är enbart avsedd för inhalation och ska inte intas oralt eller ges parenteralt.

i. Gör i ordning nebulisatorn för användning enligt tillverkarens anvisningar och rekommendationer från läkare.

ii. Ta försiktigt loss en ny endosbehållare från remsan. Använd aldrig en endosbehållare som redan har öppnats.

iii. Öppna endosbehållaren genom att vrida av den översta delen. Var noga med att alltid hålla endosbehållaren upprätt.

iv. Om inte läkaren har ordinerat något annat, pressa ut allt innehåll från plastendosbehållaren i nebulisatorns kammare.

v. Sätt ihop nebulisatorn och använd den som läkaren har ordinerat. Inandning av en hel dos tar vanligen mellan 5 och 15 minuter.

vi. Rengör sedan noga nebulisatorn enligt tillverkarens instruktioner. Det är viktigt att nebulisatorn hålls ren.

Eftersom endosbehållarna inte innehåller något konserveringsmedel är det viktigt att innehållet används omedelbart när endosbehållaren öppnats och att man tar en ny endosbehållare varje gång för att undvika mikrobiell kontamination. Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare ska kasseras.

Eventuell kvarvarande lösning i nebulisatorkammaren ska kasseras.

Upprepad administrering ska utföras tidigast efter 6 timmar.
Den dagliga dosen ska inte överstiga 4 endosbehållare.

Det avråds starkt från att blanda Ipratropium/Salbutamol Orion med andra läkemedel i samma nebulisator.

4.3 Kontraindikationer

Patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller takyarytmi.

Överkänslighet mot de aktiva substanserna (salbutamolsulfat, ipratropiumbromid), mot atropin eller dess derivat och/eller mot andra antikolinergika/beta-sympatomimetika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna ska instrueras att omedelbart söka läkare vid akut och snabbt förvärrad dyspné eller om behandlingssvaret blir uppenbart försämrat.

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan inträffa efter administrering. Enstaka fall av urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi har inträffat.

Paradoxal bronkospasm

Som vid andra inhalationsbehandlingar finns en risk för inhalationsinducerad bronkkonstriktion eller paradoxal bronkospasm. Om detta inträffar får patienten omedelbart försvårad, väsande andning och andnöd efter doseringen, vilket ska behandlas omedelbart med ett annat preparat eller en annan snabbverkande inhalerad bronkdilaterare. Ipratropiumbromid/salbutamol ska då omedelbart sättas ut, patienten undersökas och alternativ behandling sättas in om det behövs.

Ögonproblem

Det har även förekommit enstaka rapporter om ögonkomplikationer när ipratropiumbromid i aerosol, antingen ensamt eller i kombination med en beta₂-adrenerg agonist, oavsiktligt har sprejats i ögonen. Patienterna måste därför instrueras i korrekt användning av ipratropiumbromid/salbutamol i nebulisatorn och varnas för att få nebulisatorlösning eller aerosol i ögonen. För att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i ögonen är administrering av nebulisatorsuspensionen via munstycke att föredra framför ansiktsmask.

Exempel på ögonkomplikationer är mydriasis, dimsyn, ökat intraokulärt tryck, ögonsmärter och trångvinkelglaukom (inklusive akut trångvinkelglaukom). Patienter som kan vara känsliga för glaukom bör varnas speciellt om att skydda ögonen. Behandling mot glaukom är effektivt för att förhindra akut trångvinkelglaukom hos känsliga individer.

Ögonsmärter eller -obehag, dimsyn, auraseende eller färgade prickar samtidigt som patientens ögon är röda på grund av blodfylld konjunktiva eller hornhinneödem kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom.

Om en kombination av dessa symtom utvecklas ska behandling med miotiska ögondroppar sättas in och patienten ska omedelbart söka specialistvård.

Systemiska effekter

Vid följande tillstånd ska ipratropiumbromid/salbutamol endast användas efter noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet: otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus, nyligen genomgången hjärtinfarkt och/eller allvarlig organisk hjärt- eller kärlsjukdom, hypertyreos, feokromocytom, prostatahypertrofi, blåshalsobstruktion och risk för trångvinkelglaukom.

Kardiovaskulära effekter

Försiktighet ska iaktas när ipratropiumbromid/salbutamol används av patienter med kardiella sjukdomar (svår hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, arytmier). Kardiovaskulära effekter kan ses vid användning av sympatomimetiska läkemedel, däribland salbutamol. Uppgifter efter försäljningsstarten och publicerad litteratur redogör för en del sällsynta fall av myokardischemi i samband med kortverkande betaagonister såsom salbutamol.

Patienter med underliggande svår hjärtsjukdom (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, arytmier eller svår hjärtsvikt) som får salbutamol ska rekommenderas att söka vård om de får bröstsmärtor eller andra symtom på förvärrad hjärtsjukdom. Symtom som dyspné och bröstsmärtor måste bedömas eftersom de kan härröra antingen från andningsorganen eller från hjärtat.

Hypokalemi

Behandling med beta₂-agonister kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår luftvägsobstruktion eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, diuretika och steroider. Hypokalemi kan medföra ökad känslighet för arytmier hos patienter som behandlas med digoxin. Hypoxi kan dessutom ytterligare förvärra hypokalemiens effekter på hjärtrytmen. I dessa situationer rekommenderas övervakning av serumkaliumnivån.

Störningar av mag-tarmmotiliteten

Patienter med cystisk fibros kan ha en benägenhet att drabbas av rubbningar i magtarmkanalens motilitet och därför ska ipratropiumbromid, liksom andra antikolinergika, användas med försiktighet till dessa patienter.

Om det behövs högre doser än de rekommenderade för att kontrollera patientens symptom på bronkkonstriktion (eller bronkospasm) ska en ny bedömning av behandlingsplanen göras.

Dentala effekter

Karies har rapporterats vid användning av salbutamol. Det är viktigt, särskilt för barn, att sköta sin munhygien noggrant och besöka tandläkaren regelbundet.

Laktacidosis

Laktacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser med kortverkande betaagonister som givits intravenöst och med nebulisator, framför allt hos patienter som behandlats för en akut exacerbation av bronkospasm vid astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8 och 4.9). En ökning av laktatnivåer kan leda till att dyspné och kompensatorisk hyperventilering som skulle kunna misstolkas som behandlingssvikt av astma och som leder till olämplig ökning av behandling med kortverkande betaagonister. Det rekommenderas därför att ökning av serumlaktatnivåer kontrolleras hos dessa patienter med avseende på utveckling av metabolisk acidosis.

Varje endosbehållare är färdig att användas och behöver inte spädas. Vissa typer av apparater kräver dock volymer över 2,5 ml; i dessa fall ska saltlösning tillsättas ipratropiumbromid/salbutamol för att nå önskad volym.

Pediatrisk population

Ipratropiumbromid/salbutamol ska inte användas till barn (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av beta₂-agonister, kortikosteroider, antikolinergika och xantinderivat (t ex teofyllin) kan förstärka effekten av ipratropiumbromid/salbutamol på luftvägarnas funktion och öka biverkningarnas svårighetsgrad. Vid samtidig administrering av betablockerare som propranolol kan en potentiellt allvarlig nedsättning av läkemedlets effekt bli följden av den motverkande farmakodynamiska interaktionen med salbutamol.

Salbutamol ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare eller tricykliska antidepressiva, eftersom verkan av beta₂-adrenerga agonister kan förstärkas.

Inhalation av anestetika som innehåller halogenerade kolväten, t.ex. halotan, trikloretylen och enfluran, kan öka känsligheten för kardiovaskulära biverkningar av beta₂-agonister, vilket därför bör övervakas noga. Alternativt bör utsättning av ipratropiumbromid/salbutamol övervägas före kirurgiska ingrepp.

Behandling med beta₂-agonister kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår luftvägsobstruktion eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, diuretika och steroider. Potentiellt allvarliga arytmier kan inträffa vid samtidig administrering av digoxin och ipratropiumbromid/salbutamol. Risken för interaktion är förstärkt vid hypokalemi och ska kontrolleras regelbundet. Hypokalemi kan medföra ökad känslighet för arytmier hos patienter som behandlas med digoxin.

Effekten av andra antikolinergika kan vara förstärkt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från samtidig användning av ipratropiumbromid och salbutamol till gravida kvinnor (under tidig graviditet). I djurstudier har man funnit belegg för vissa skadliga effekter på fostret vid mycket höga doser. Risken för mänskligt foster är okänd. Ipratropiumbromid/salbutamol ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor (särskilt under graviditetens första trimester).

Salbutamol

Erfarenheter av användning av beta-agonister under tidig graviditet tyder på att det inte finns någon skadlig effekt vid de doser som normalt används i inhalationsterapi. Höga systemiska doser i slutet av graviditeten kan orsaka hämning av livmodersammandragningar och kan ge upphov till förekomsten av beta-2-specifika foster/neonatala reaktioner såsom takykardi och hypoglykemi. Med inhalationsterapi i rekommenderade doser är förekomsten av dessa negativa biverkningar i slutet av graviditeten inte förväntade.

Ipratropiumbromid

Det finns inga humandata för användning under graviditet. Experimentella djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Salbutamol kan användas under amning. Det är inte känt i vilken utsträckning ipratropiumbromid utsöndras i modersmjölk. På grund av dess farmakokinetiska egenskaper, är det inte troligt att det utsöndras större mängder i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska fortsätta/avbryta amning eller

fortsätta/avbryta behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol efter man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med ipratropiumbromid/salbutamol för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts för ipratropiumbromid/salbutamol. Djurstudier visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienten ska dock informeras om att de kan uppleva biverkningar såsom yrsel, ackommodationsstörning, mydriasis och dimsyn under behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol. Om patienten upplever ovan nämnda biverkningar bör potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner undvikas.

4.8 Biverkningar

Många av de listade biverkningarna kan tillskrivas de antikolinerga och beta2- sympatomimetiska egenskaperna hos ipratropiumbromid/salbutamol. Som med all inhalationsbehandling kan ipratropiumbromid/salbutamol visa symptom på lokal irritation. Biverkningar identifierades från data som erhöles i kliniska prövningar och farmakovigilans efter godkännande av läkemedlet.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar var huvudvärk, irritation i halsen, hosta, muntorrhet, gastrointestinala motilitetssjukdomar (inklusive förstoppning, diarré och kräkningar), illamående och yrsel.

Följande biverkningar har rapporterats baserat på kliniska prövningar med 3488 patienter.

Biverkningar förtecknas i tabellen nedan baserat på MedDRA-systemets organklasser och frekvenser.

Frekvensen anges som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System	Symtom	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet, angioödem i tunga, läppar och ansikte	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Sällsynta
	Laktacidosis (see avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Psykiska störningar Oro	Sällsynta Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, oro, tremor, vertigo	Mindre vanliga
	Svettningar	Sällsynta
Ögon	Ackommodationsrubning, kornealt ödem, glaukom ⁽¹⁾ , ögonsmärter ⁽¹⁾ , ökat intraokulärt tryck, mydriasis ⁽¹⁾ , dimsyn,	Sällsynta

System	Symtom	Frekvens
	konjunktival hyperemi, auraseende	
Hjärtat	Palpitationer, takykardi, ökat systoliskt blodtryck Arytmier Hjärtarytmier, förmaksflimmer, myokardischemi (se avsnitt 4.4) supraventrikulär takykardi, sänkt diastoliskt blodtryck	Mindre vanliga Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, dysfoni, irritation i svalget Bronkospasm, paradoxal bronkospasm ⁽²⁾ (dvs. inhalationsinducerad bronkospasm), torrhet i halsen, laryngospasm, faryngalt ödem	Mindre vanliga Sällsynta
Magtarmkanalen	Muntorrhet, illamående, Gastrointestinala motilitetsrubbningsar (t ex diarré, förstoppning, kräkningar), tandkaries, munödem, stomatit, smakförändringar	Vanliga Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner Hyperhidros, utslag, klåda, urtikaria, angioödem pruritus	Mindre vanlig Sällsynta
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Muskelspasm, muskelsvaghet, myalgi och muskelkramper	Sällsynta
Njurar och urinvägar	Urinretention ⁽³⁾	Sällsynt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Sällsynta

⁽¹⁾ ögonproblem har rapporterats när aeroliserad ipratropiumbromid, antingen ensam eller i kombination med en adrenerg beta2-agonist, har kommit i kontakt med ögonen - se avsnitt 4.4.

⁽²⁾ som med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppstå med en omedelbar ökning av väsande andning och andfåddhet efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande inhalerad bronkodilatator och bör behandlas genast. Ipratropiumbromid/salbutamol ska sättas ut omedelbart, patienten ska utredas och alternativ behandling initieras om det behövs - se avsnitt 4.4

⁽³⁾ risken för urinretention kan vara ökad hos patienter med redan befintlig urinflödesobstruktion.

Se avsnitt 4.4 för varningar och försiktighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Akuta effekter av överdosering av ipratropiumbromid är milda och övergående på grund av ämnets låga systemiska absorption efter inhalation eller oral administrering. Eventuella effekter av överdosering orsakas därför troligen av salbutamolkomponenten. Patienterna ska därför övervakas noga avseende de potentiella oönskade effekterna på grund av överdosering av salbutamol.

Manifestationer av överdosering med salbutamol kan vara kärlkramp, hypertoni, hypotoni, ökning i pulstrycket, palpitationer, hypokalemi, takykardi, arytm, bröstsmärtor, tremor, rodnad, rastlöshet, illamående, hyperglykemi, metabolisk acidosis, psykotiska reaktioner och yrsel. Metabolisk acidosis har också observerats vid överdosering av salbutamol. Metabolisk acidosis har också observerats vid överdosering av salbutamol, samt laktacidosis som har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser liksom överdosering med kortverkande beta-agonister. Därför är kontroll för ökning av serumlaktatnivåer och därmed metabolisk acidosis nödvändig i händelse av överdosering (särskilt vid varaktig eller förvärrad takypné trots förbättring av andra tecken på bronchospasm såsom väsende andning).

Behandling

Behandling med ipratropiumbromid/salbutamol ska avbrytas. Syra-bas-kontroller och elektrolytövervakning bör övervägas. Hypokalemi kan förekomma efter överdos av salbutamol och därför bör serumkaliumhalter övervakas.

Rekommenderad antidot vid överdosering med salbutamol är kardioselektiva betablockerare, men försiktighet krävs vid administrering till patienter med bronkospasm i anamnesen. Hos dessa patienter bör övervakning med EKG göras.

I fall av särskiljande lågt blodtryck rekommenderas volymsubstitution (t ex med plasmaexpansionsprodukter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med antikolinergika vid obstruktiva luftvägssjukdomar, ATC-kod: R03AL02.

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Ipratropiumbromid är ett antikolinergt läkemedel som hämmar vagalt medierade reflexer genom att blockera den muskarina effekten av acetylkolin, transmittorsubstans som frisätts från vagusnerven.

Bronkdilatationen efter inhalation av ipratropiumbromid är företrädesvis lokal och specifik för lungorna och inte av systemisk karaktär.

Salbutamol är en beta₂-adrenerg agonist som verkar på luftvägarnas glatta muskulatur och resulterar i relaxation. Salbutamol ger muskelrelaxation i all glatt muskulatur från trakea till de terminala bronkiolerna och skyddar mot bronkkonstriktion.

Ipratropiumbromid/salbutamol ger den samtidig administreringen av ipratropiumbromid och salbutamolsulfat som ger effekt på såväl muskarina som beta₂-adrenerga receptorer i lungorna. Detta ger förbättrad bronkdilatation jämfört med när substanserna används var för sig.

Pediatrik population

Ipratropiumbromid/salbutamol har inte studerats i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ipratropium

Absorption

Baserat på ett kumulativt utsöndringsvärde (CRE0-24h) på ca 3–4 %, beräknas den totala systemiska biotillgängligheten av inhaleda doser ipratropiumbromid till 7–9 %.

Distribution

Kinetiska parametrar som beskriver distributionen av ipratropiumbromid har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administration. En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentrationer har observerats.

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{dss}) är ca 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Läkemedlet är minimalt (mindre än 20 %) bundet till plasmaproteiner. Ipratropiumbromid, liksom andra kvartära ammoniumföreningar, förväntas inte att med lätthet passera blod-hjärnbarriären.

Biotransformation

Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min och en renal clearance på 0,9 l/min. Efter administrering via inhalation metaboliseras ca 87–89 % av dosen, förmodligen huvudsakligen i levern genom oxidation.

Eliminering

Efter administrering via inhalation var den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten ca 3,2 %, dvs moderföreningen och metaboliter elimineras i urinen. Den totala radioaktiviteten som utsöndrades via faeces var 69,4 %. Halveringstiden för elimination av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten efter inhalation är 3,2 timmar. De huvudsakliga metaboliterna i urin binder dåligt till muskarina receptorer och bedöms som verkningslösa.

Salbutamol

Absorption

Salbutamol absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering antingen via den inhaleda eller gastriska vägen och har en oral biotillgänglighet på ca 50 %. Den maximala plasmakoncentrationen salbutamol på 492 pg/ml nås inom tre timmar efter inhalation av ipratropium/salbutamol.

Distribution

Kinetiska parametrar beräknades från plasmakoncentrationer efter intravenös administration. Den skenbara distributionsvolymen (V_z) är ca 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Endast 8 % av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner. Salbutamol korsar blod-hjärnbarriären och når koncentrationer som uppgår till cirka 5 % av plasmakoncentrationerna.

Biotransformation och eliminering

Efter en enda inhaled administrering utsöndras cirka 27 % av den beräknade dosen från munstycket oförändrat i urinen inom 24 timmar. Den genomsnittliga terminala halveringstiden är cirka 4 timmar med en genomsnittlig total clearance av 480 ml/min och en renal clearance av 291 ml/min.

Salbutamol metaboliseras genom konjugering till salbutamol 4'-O-sulfat. R (-) - enantiomeren av salbutamol (levosalbutamol) metaboliseras företrädesvis och försvinner i huvudsak därför ur kroppen snabbare än S (+)-enantiomeren. Efter intravenös administrering var urinutsöndring fullständig efter cirka 24 timmar. Majoriteten av dosen utsöndras som moderförening (64,2) och 12,0 % utsöndrades som sulfatkonjugat. Efter peroral administrering är urinutsöndringen av oförändrat läkemedel och sulfatkonjugat 31,8 % och 48,2 % av dosen, respektive.

Absorptionsegenskaper hos kombinationen ipratropiumbromid - salbutamolsulfat
Samtidig administrering av ipratropiumbromid och salbutamolsulfat potentierar inte den systemiska absorptionen av någon av komponenterna, den additiva aktiviteten av ipratropiumbromid/salbutamol beror därför på den kombinerade lokala effekten i lungan efter inhalation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Svavelsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 2 år.
Efter att skyddsfolien tagits bort: 3 månader.
Efter att endosbehållaren öppnats: Använd omedelbart, kassera allt oanvänt innehåll.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvara endosbehållarna i ytterpåsen eller kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje endosbehållare i lågdensitetspolyeten innehåller 2,5 ml färglös lösning för nebulisator,
Fem plastbehållare förpackas i en trippellaminerad påse (polyesterfilm/aluminiumfolie/polyetenfilm) och packas i pappkartonger innehållande 10, 20, 40, 60, 80 eller 100 endosbehållare.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsansvändning. Används omedelbart efter öppnande av endosbehållare.

Kassera omedelbart efter användning.

Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31749

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.04.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 10.9.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.7.2020