

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec 0,5 mg / 2,5 mg per 2,5 ml sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 ml:n kerta-annospakkaus sisältää 0,5 mg ipratropiumbromidia (ipratropiumbromidimonohydraattina) ja 2,5 mg salbutamolia (salbutamolisuulfaattina), joka vastaa 0,2 mg:aa ipratropiumbromidia ja 1 mg:aa salbutamolia per 1 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec on tarkoitettu bronkospasmin oireenmukaiseen hoitoon keuhkohtaumatautia sairastaville aikuisille ja vähintään 12 vuotiaille nuorille, jotka tarvitsevat hoitoa sekä ipratropiumbromidilla että salbutamolilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille (myös iäkkäille potilaille) ja vähintään 12 vuotiaille nuorille: 1 kerta-annospakkaus inhalaationa sumuttimen kautta kolme tai neljä kertaa päivässä.

Erityisryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ipratropiumbromidi/salbutamolia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, minkä vuoksi sitä on annettava varoen näille potilasryhmille.

Pediatriset potilaat

Ipratropiumbromidi/salbutamol turvallisuuksi ja tehoa alle 12 vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, eikä Ipratropium bromide/salbutamol Neutec -valmistetta siksi ole tarkoitettu käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Jos riittävän tehon saavuttaminen edellyttää suositeltua suurempien annosten käyttöä, lääkärin on arvioitava potilaan hoito kokonaisuutena.

Antotapa

Inhalaatioon.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec -valmisteen käyttö koostuu viidestä yksinkertaisesta vaiheesta, jotka on kuvattu alla:

1. Sumutin valmistellaan käyttökuntoon valmistajan ohjeiden mukaisesti.
2. Pussi avataan, ja kerta-annospakkaus irrotetaan liuskasta.

3. Ampullin kärki irrotetaan.
4. Ampullin sisältö puristetaan sumuttimen kammioon.
5. Potilas inhloi sumutinliuoksen sumuttimen suukappaleen tai sumutinmaskin läpi rauhallisesti ja tasaisesti hengittämällä.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec voidaan antaa sopivasta sumuttimesta, esim. kompressiosumuttimesta, sen jälkeen kun kerta-annosampulli on avattu ja sen sisältö on siirretty sumuttimen kammioon. Sumutinliuoksen käyttöä ei ole rajoitettu pelkästään annettuihin esimerkkeihin, vaan sitä voidaan käyttää myös terveydenhuollon ammattilaisen kliinisen kokemuksen perusteella. Potilasta on kehoitettava lukemaan huolellisesti sumuttimen pakkausselosteessa olevat käyttöohjeet ennen inhalaation aloittamista.

Vaikuttavan aineen anto-ominaisuuksia tutkittiin *in vitro* -ympäristössä käyttämällä kompressiosumutinta:

Sumutin	Vaikuttava aine	Massan aerodynaamisen halkaisijan mediaani (mikrometriä)	Vaikuttavan aineen antonopeus (mg/min)	Vaikuttavaa ainetta annettu yhteensä (mg/2,5 ml)
Kompressiosumutin*	Salbutamoli	4,5	0,14	0,41
	Ipratropium	4,3	0,03	0,08

* *In vitro* -tutkimuksissa käytettiin PARI LC PLUS -sumutinta.

Inhaloitujen vaikuttavien aineiden keuhkoihin kulkeutumisesta ei ole saatavilla tietoja niiden sumutinjärjestelmien osalta, joita ei ole tutkittu.

Vaihtoehtoisen, testaamattoman sumutinjärjestelmän käyttö saattaa muuttaa vaikuttavien aineiden kulkeutumista keuhkoihin ja siten myös valmisteen tehoa ja turvallisuutta, jolloin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Koska Ipratropium bromide/salbutamol Neutec kulkeutuu keuhkoihin inhalaation avulla, on tärkeää, että potilasta neuvotaan inhaloimaan valmiste sumuttimen suukappaleen läpi rauhallisesti ja tasaisesti hengittämällä (ks. kohta 4.4).

Lääkehoidon aloittaminen ja lääkkeenanto on toteutettava lääkärin valvonnassa, esim. sairaalassa. Kotihoitoa voidaan suositella poikkeustapauksissa kokeneille potilaille lääkärin konsultaation jälkeen, mikäli riittävä hoito jauhe- tai annosinhalaattorilla ei ole mahdollista.

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

4.3 Vasta-aiheet

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec on vasta-aiheinen:

- potilaille, joilla on hypertrofinen kardiomyopatia
- potilaille, joilla on takyarytmia
- potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys ipratropiumbromidille, salbutamolisulfaatile, atropiinille tai sen johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengenahdistus

Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos heillä esiintyy äkillistä tai nopeasti pahenevaa hengenahdistusta (hengitysvaikeuksia) tai jos he huomaavat hoitovasteensa heikentyneen. Tämä saattaa olla merkki potilaan keuhkohtaumataudin pahenemisesta, ja muu hoito saattaa olla tarpeen.

Yliherkkyys

Ipratropiumbromidi/salbutamolien annon jälkeen saattaa esiintyä välittömiä yliherkkyysreaktioita, sillä potilaille on harvinaisissa tapauksissa ilmaantunut nokkosihottumaa, ihottumaa, bronkospasmia ja suunielun turvotusta.

Paradoksinen bronkospasmi

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin ipratropiumbromidi/salbutamoli voi aiheuttaa paradoksinen bronkospasmin, joka saattaa olla hengenvaarallinen. Paradoksinen bronkospasmin tapauksessa ipratropiumbromidi/salbutamolien anto on lopetettava välittömästi, potilas on arvioitava ja potilaalle on annettava vaihtoehtoista hoitoa.

Silmäongelmat

Silmäongelmia (mydriaasia, silmänpaineen nousua, ahdaskulmaglaukoomaa ja silmäkipua) on raportoitu tilanteissa, joissa pelkkää ipratropiumbromidiaerosolia tai sen ja beeta-2-agonistin yhdistelmää on joutunut silmiin.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma voi ilmetä silmäkipuna tai -ärsytyksenä, näön hämärtymisenä, sidekalvon verentungoksesta johtuvana valorenkaiden tai värillisten kuvioiden näkemisenä ja silmien punoituksena sekä sarveiskalvon turvotuksena. Minkä tahansa näiden oireiden yhdistelmän ilmaantuessa on aloitettava hoito mioottisilla silmätipoilta, ja potilaan on käännyttävä välittömästi erikoislääkärin puoleen.

Potilaille on neuvottava ipratropiumbromidi/salbutamolien oikea käyttötapa ja heitä on kehoitettava varomaan liuksen tai sumun joutumista silmiin. Tämä on erityisen tärkeää niiden potilaiden kohdalla, joilla on ennestään kohonnut glaukoomariski. Tällaisia potilaita on kehoitettava suojaamaan silmänsä lääkkeen annon ajaksi.

Lääkkeen tahattoman silmiin joutumisen välttämiseksi ipratropiumbromidi/salbutamoli-sumutinliuos on inhaloitava suukappaleen läpi. Jos suukappaletta ei ole saatavilla ja sen sijaan käytetään sumutinmaskia, maskin on oltava sopivan kokoinen potilaalle.

Systeemiset vaikutukset

Seuraavissa sairauksissa tai tilanteissa ipratropiumbromidi/salbutamolien käyttöä ainoastaan huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen: äskettäin saatu sydäninfarkti ja/tai vakava orgaaninen sydän- tai verisuonisairaus, feokromosytooma, eturauhasen liikakasvu, virtsarakon kaulan ahtauma, kilpirauhasen liikatoiminta, ahdaskulmaglaukooman riski, suolitukos tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Diabeetikoita hoidettaessa potilaan verensokerin seuraaminen hoidon alussa on suositeltavaa lisääntyneen hyperglykemiariskin vuoksi.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia on raportoitu suuriannoksen, laskimoon tai sumutteena annetun lyhytvaikutteisen beeta-2-agonistihoidon yhteydessä, pääasiassa potilailla, joita on hoidettu vaikeaan astmaan tai keuhkohtaumatautiin liittyvän bronkospasmin akuutin pahenemisen vuoksi (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Laktaattipitoisuuden nousu saattaa aiheuttaa hengenahdistusta ja kompensoivaa hyperventilaatiota, jotka voidaan virheellisesti tulkita merkeiksi astmahoidon epäonnistumisesta, mikä voi johtaa lyhytvaikutteisen beeta-2-agonistihoidon tehostamiseen aiheuttomasti. Tällaisissa tilanteissa on siksi suositeltavaa seurata potilaita seerumin laktaattipitoisuuden kohoamisen ja sen aiheuttaman metabolisen asidoosin varalta.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kardiovaskulaarisia vaikutuksia saattaa esiintyä käytettäessä sympatomimeettisiä lääkevalmisteita, myös ipratropiumbromidi/salbutamolien. Markkinoille tulon jälkeisissä seurantatiedoissa ja julkaistussa kirjallisuudessa on jonkin verran näyttöä siitä, että salbutamolien käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt sydänlihaksen iskemiaa. Potilaita, joilla on vaikea sydänsairaus (esim. iskeeminen

sydänsairaus, rytmihäiriötä tai vaikea sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat salbutamolia hengityselinsairauteen, on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy rintakipua tai muita pahenevan sydänsairauden oireita. Oireet kuten hengenahdistus ja rintakipu on arvioitava huolellisesti, sillä ne saattavat olla hengityselin- tai sydänperäisiä.

Hypokalemia

Beeta-2-agonistihoido saattaa aiheuttaa mahdollisesti vakavan hypokalemian, etenkin samanaikaisen hypoksian yhteydessä (ks. kohta 4.5). Hypoksia saattaa myös pahentaa hypokalemian sydänrytmiin kohdistuvia vaikutuksia (etenkin digoksiinia saavilla potilailla). Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on suositeltavaa tällaisissa tilanteissa.

Maha-suolikanavan motiliteetin häiriöt

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat saattavat olla alttiimpia maha-suolikanavan motiliteetin häiriöille, minkä vuoksi ipratropiumbromidia, kuten muitakin antikolinergeja, on käytettävä varoen näille potilaille.

Karies

Suun kuivumisen tapauksessa hyvän suuhygienian noudattaminen on tärkeää lisääntyneen kariesriskin vuoksi.

Vaikutus laboratoriokokeiden tai muiden diagnostisten menetelmien tuloksiin

Ipratropiumbromidi/salbutamolien käyttö saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen salbutamolien ei-hoidollista väärinkäyttöä koskevissa testeissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ipratropiumbromidi/salbutamolien pitkäaikaista samanaikaista käyttöä muiden antikolinergisten lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu, eikä tällaista yhteiskäyttöä siksi suositella.

Samanaikaisesti käytetyt kortikosteroidit (esim. prednisoloni), muut beeta-2-agonistit (esim. fenoteroli), muut antikolinergit (esim. tiotropium) tai ksantiiniyhdistykset (esim. teofylliini tai aminofylliini) saattavat voimistaa ipratropiumbromidi/salbutamolien hengitysteihin kohdistuvaa vaikutusta ja pahentaa haittavaikutusten vaikeusastetta.

Ipratropiumbromidi/salbutamolihoido voi aiheuttaa hypokalemian (ks. kohta 4.4). Tämä vaikutus saattaa tehostua, jos potilas saa samanaikaista hoitoa ksantiineilla, steroideilla tai diureeteilla. Tähän on kiinnitettävä erityistä huomiota, jos hoidettavalla potilaalla on vaikea hengitysteiden ahtauma.

Beetasalpaajien, kuten propranololin, samanaikainen anto saattaa aiheuttaa mahdollisesti vakavan bronkodilataatiovaikutuksen heikentymisen.

Beeta-2-agonisteja on annettava varoen potilaille, jotka saavat hoitoa MAO-estäjillä (esim. fenelisiinillä) tai trisyklisillä masennuslääkkeillä (esim. amitriptyliinillä), sillä beeta-2-agonistin vaikutus saattaa voimistua.

Halogenoituja hiilivetyjä sisältävien anesteettien, kuten halotaanin, trikloorietyleenin ja enfluraanin, inhaloiminen saattaa lisätä alttiutta beeta-2-agonistien kardiovaskulaarisille haittavaikutuksille.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoa ipratropiumbromidin ja salbutamolien käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ipratropiumbromidi/salbutamolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei sen käytöstä saatava hyöty ole suurempi kuin sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit. Raskauden lopussa ipratropiumbromidi/salbutamolien kohdun supistuksia estävä vaikutus on otettava huomioon.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa ipratropiumbromidin ja salbutamolien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Varovaisuutta on noudatettava, jos lääkevalmistetta määrätään imettäville äideille. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ipratropiumbromidi/salbutamolihoidon ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja salbutamolien ja ipratropiumbromidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen, yhdistelmänä tai erikseen käytettynä.

Ipratropiumbromidin ja salbutamolien prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaita on kuitenkin varoitettava ipratropiumbromidi/salbutamolihoidon aikaisista mahdollisista haittavaikutuksista, kuten huimauksesta, silmien mukautumishäiriöstä, mydriaasista ja näön hämärtymisestä. Potilaiden, joilla esiintyy edellä mainittuja haittavaikutuksia, on vältettävä mahdollisesti riskialttiita tehtäviä, kuten ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Monen jäljempänä luetellun haittavaikutuksen voidaan katsoa johtuvan lääkevalmisteen antikolinergisista ja beeta-2-sympatomimeettisistä ominaisuuksista. Kuten kaikki inhalaatiohoidot, ipratropiumbromidi/salbutamoli saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä. Haittavaikutustiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja tämän lääkkeen myyntiluvan jälkeiseen lääketurvaseurantaan.

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky, kurkun ärsytys, maha-suolikanavan motiliteetin häiriöt (mukaan lukien ummetus, ripuli ja oksentelu), pahoinvointi ja huimaus.

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
	Yliherkkyys	Harvinainen
	Kielen, huulten ja kasvojen angioedeema	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Harvinainen
	Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Psykykkiset häiriöt	Hermostuneisuus	Melko harvinainen
	Psykykinen häiriö	Harvinainen
Hermosto	Huimaus	Melko harvinainen
	Päänsärky	Melko harvinainen
	Vapina	Melko harvinainen
Silmät	Silmien mukautumishäiriö	Harvinainen

	Sarveiskalvon turvotus	Harvinainen
	Glaukooma	Harvinainen
	Silmäkipu	Harvinainen
	Silmänpaineen nousu	Harvinainen
	Mydriaasi	Harvinainen
	Näön hämärtyminen	Harvinainen
	Sidekalvon verekyys	Harvinainen
	Valorenkaiden näkeminen	Harvinainen
Sydän	Palpitaatio	Melko harvinainen
	Takykardia	Melko harvinainen
	Rytmihäiriö	Harvinainen
	Eteisvärinä	Harvinainen
	Sydänlihaksen iskemia	Harvinainen
	Supraventrikulaarinen takykardia	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen
	Äänihäiriö	Melko harvinainen
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
	Bronkospasmi	Harvinainen
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinainen
	Kurkun kuivuminen	Harvinainen
	Äänihuulten kouristus	Harvinainen
	Nielun turvotus	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen
	Maha-suolikanavan motiliteetin häiriö	Harvinainen
	Ripuli	Harvinainen
	Ummetus	Harvinainen
	Oksentelu	Harvinainen
	Suun turvotus	Harvinainen
	Suutulehdus	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihoreaktio	Melko harvinainen
	Liikahikoilu	Harvinainen
	Ihottuma	Harvinainen
	Nokkosihottuma	Harvinainen
	Kutina	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Harvinainen
	Lihashyökkös	Harvinainen
	Lihaskipu	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaretentio	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Harvinainen
Tutkimukset	Systolisen verenpaineen nousu	Melko harvinainen
	Diastolisen verenpaineen lasku	Harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ipratropiumbromidin yliannostuksen akuutit oireet (kuten suun kuivuminen ja silmien mukautumishäiriö) ovat lieviä ja ohimeneviä.

Mahdolliset yliannostusoireet ovat siten todennäköisesti pääasiassa salbutamolien aiheuttamia. Salbutamolien yliannostusoireet ovat seurausta adrenergisten beeta-2-reseptorien liiallisesta stimulaatiosta, ja niitä saattavat olla takykardia, rasisurintakipu, hypertensio, palpitaatio, vapina, hypokalemia, hypotensio, pulssipaineen nousu, rytmihäiriöt sekä kasvojen ja kaulan punoitus.

Salbutamolien yliannostuksen yhteydessä on havaittu myös metabolista asidoosia, mukaan lukien laktista asidoosia, jota on raportoitu lyhytvaikutteisten beeta-2-agonistien käytössä sekä suurilla terapeuttisilla annoksilla että yliannostusten yhteydessä. Yliannostustapauksissa potilasta saattaa siksi olla aiheellista seurata seerumin laktaattipitoisuuden nousun ja sen aiheuttaman metabolisen asidoosin varalta (etenkin, jos takypnea jatkuu tai pahenee bronkospasmin muiden oireiden, kuten hengityksen vinkunan, hävittyä).

Hoito

Ipratropiumbromidi/salbutamolihoito on lopetettava. Happo-emästasytäsapainon ja elektrolyyttitasapainon seuranta on harkittava. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava, koska salbutamolien yliannostus saattaa aiheuttaa hypokalemian.

Salbutamolien vastalääkkeenä käytetään yleensä sydänselektiivisiä beetasalpaajia, mutta niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt bronkospasmeja. EKG-seuranta on välttämätöntä tällaisilla potilailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisten lääkeaineiden ja antikolinergien yhd.valm.sis.kolm.yhd. kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL02

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Ipratropiumbromidilla on antikolinergisia (parasympatolyttisia) ominaisuuksia. Ei-kliinisissä tutkimuksissa se vaikutti estävän vegaalisia heijasteita antagonisoimalla vagushermon vapauttaman välittäjäaineen asetyylikoliinin toimintaa. Antikolinergit estävät solunsisäisen Ca^{2+} -pitoisuuden nousua, joka johtuu asetyylikoliinin vaikutuksesta keuhkoputkien sileiden lihasten muskariinireseptoreihin. Ca^{2+} -vapautumista välittää toisilähettijärjestelmä, joka koostuu inositolitrifosfaatista (IP3) ja diakyylyglyserolista (DAG).

Salbutamoli on adrenergisten beeta-2-reseptorien agonisti, jolla on hengitysteiden sileitä lihaksia relaksoiva vaikutus. Vaikutus kohdistuu kaikkiin hengitysteiden sileisiin lihaksiin henkitorvesta terminaalisiin bronkioleihin ja suojaa bronkokonstriktiolta.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec mahdollistaa ipratropiumbromidin ja salbutamolisulfaatin yhtäaikaisen annon ja samanaikaisen vaikutuksen sekä muskariini- että adrenergisiin beeta-2-reseptoreihin, jolloin bronkodilataatio on voimakkaampi kuin kummallakaan lääkeaineella yksinään.

Pediatriset potilaat

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec -valmistetta ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Annoksen keuhkoihin kulkeutuva osa saavuttaa verenkierron nopeasti (muutamassa minuutissa). Annoksen suunieluun jäävä osa kulkeutuu hitaasti nielemisen kautta maha-suolikanavaan. Systeeminen altistus perustuu näin ollen sekä oraaliseen hyötyosuuteen että keuhkohenitysosuuteen.

Ipratropium

Imeytyminen

Ipratropiumin (kanta-aine) arvioitu kumulatiivinen (0–24 h) munuaisten kautta erittyvä osuus on arviolta 46 % laskimoon annetun annoksen jälkeen, alle 1 % suun kautta annetun annoksen jälkeen ja noin 3–13 % inhaloitun annoksen jälkeen. Näiden tietojen perusteella ipratropiumbromidin systeeminen kokonaisyötyosuus on suun kautta annon jälkeen arviolta 2 % ja inhalaation jälkeen arviolta 7–28 %. Näin ollen ipratropiumbromidiannoksen suunieluun jäävällä osalla ei ole suurta merkitystä systeemisen altistuksen kannalta.

Jakautuminen

Ipratropiumbromidin jakautumista ja eliminoitumista kuvaavat kineettiset parametrit laskettiin laskimoon annon jälkeisten plasmapitoisuuksien perusteella. Pitoisuus plasmassa pienenee nopeasti ja kaksivaiheisesti.

Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on noin 176 litraa ($\approx 2,4$ l/kg). Vaikuttavan aineen plasman proteiineihin sitoutuminen on minimaalista (alle 20 %). Ei-kliiniset tiedot osoittavat, että kvaternaarinen amiini ipratropium ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Laskimoon annetusta annoksesta noin 60 % metaboloituu, pääosin hapettumalla maksassa. Päämetaboliitit virtsassa sitoutuvat huonosti muskariinireseptoreihin, ja niitä on pidetty ei-vaikuttavina.

Eliminaatio

Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 1,6 tuntia. Ipratropiumin kokonaispuhdistuma on 2,3 l/min ja munuaispuhdistuma 0,9 l/min. Eritymistä koskevassa tasapainotilatutkimuksessa (6 vuorokautta) lääkevalmisteeseen liittyvä radioaktiivisuus (kanta-aine ja kaikki metaboliitit mukaan luettuna) oli 72,1 % laskimoon annon jälkeen, 9,3 % suun kautta annon jälkeen ja 3,2 % inhalaation jälkeen.

Ulosteen mukana erittyvä kokonaisradioaktiivisuus oli 6,3 % laskimoon annon jälkeen, 88,5 % suun kautta annon jälkeen ja 69,4 % inhalaation jälkeen. Laskimoon annon jälkeen lääkevalmisteeseen liittyvä radioaktiivisuus erittyi pääasiassa munuaisten kautta. Inhalaation jälkeen lääkevalmisteeseen liittyvän radioaktiivisuuden puoliintumisaika (kanta-aine ja metaboliitit) on 3,6 tuntia.

Salbutamoli

Imeytyminen ja jakautuminen

Salbutamoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti inhaloimisen tai suun kautta annon jälkeen, ja sen oraalinen hyötyosuus on noin 50 %. Ipratropiumbromidi/salbutamoli-sumutinliuoksen inhaloimisen jälkeinen salbutamolin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa, 492 pg/ml, saavutetaan 3 tunnin kuluessa. Farmakokineettiset parametrit laskettiin laskimoon annon jälkeisten plasmapitoisuuksien perusteella. Näennäinen jakautumistilavuus (V_z) on noin 156 litraa ($\approx 2,5$ l/kg). Vain 8 % vaikuttavasta aineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Ei-kliinisissä tutkimuksissa salbutamolin aivoissa havaittu pitoisuus oli noin 5 % pitoisuudesta plasmassa. Määrä vastaa kuitenkin todennäköisesti aivojen solunulkoiseen nesteeseen jakautuvaa aineen määrää.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Inhaloitun kerta-annoksen jälkeen noin 27 % arvioidusta suukappaleen kautta saadusta annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia, keskimääräinen kokonaispuhdistuma 480 ml/min ja keskimääräinen munuaispuhdistuma 291 ml/min.

Salbutamoli metaboloituu konjugoitumalla salbutamoli-4'-O-sulfaatiksi. Salbutamolin R(-)-enantiomeeri (levosalbutamoli) metaboloituu valikoivasti ja poistuu siksi elimistöstä nopeammin kuin S(+)-enantiomeeri. Laskimoon annon jälkeinen virtsaan erittyminen päättyi noin 24 tunnin jälkeen. Suurin osa annoksesta (64,2 %) erittyi kanta-aineena ja 12 % sulfaattikonjugaattina. Suun kautta annon jälkeen 31,8 % annoksesta erittyi virstaan muuttumattomana vaikuttavana aineena ja 48,2 % sulfaattikonjugaattina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sekä ipratropiumbromidia että salbutamolisolfaattia on testattu kattavasti eläimillä, eikä kliinisesti merkittäviä turvallisuusongelmia ole havaittu Ipratropium bromide/salbutamol Neutec -valmisteen käyttöä vastaavilla annoksilla.

Ipratropiumbromidilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu alkioille myrkyllisiä tai teratogeenisiä vaikutuksia suositeltuja annoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla, jotka on inhaloitu tai annettu intranasalisesti.

Ei-inhaloitavalla salbutamolilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria alkuiden ja sikiöiden kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia annoksilla, jotka eivät ole ylittäneet suurinta ihmisille suositeltua inhaloitavaa annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo 1 N (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä kerta-annospakkaukset pussissa ja pahvikotelossa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Älä käytä, jos liuos on värjäytynyt.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Polyeteeniset kerta-annospakkaukset, joissa on kussakin 2,5 ml liuosta.

Kerta-annospakkaukset on pakattu viisi kerta-annospakkausta sisältäviin kolmoislaminoiduihin pusseihin (polyesterikalvo/alumiinifolio/polyeteenikalvo), jotka on pakattu pahvikoteloon. Pakkauskoot: 10, 20, 40, 60, 80 tai 100 kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käytä kerta-annospakkauksen sisältö heti ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Osittain käytetyt, avatut tai vaurioituneet kerta-annospakkaukset on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road, Ballsbridge
Dublin 4, Co. Dublin
D04 ED73
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 38667

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endosbehållare à 2,5 ml innehåller 0,5 mg ipratropiumbromid (i form av ipratropiumbromidmonohydrat) och 2,5 mg salbutamol (i form av salbutamolsulfat), vilket motsvarar 0,2 mg ipratropiumbromid och 1 mg salbutamol per 1 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator
Klar, färglös eller nästan färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec är indicerat för symtomatisk behandling av bronkospasm hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som har kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och behöver behandling med både ipratropiumbromid och salbutamol.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna (inklusive äldre patienter) och ungdomar från 12 år:
1 endosbehållare inhaleras via nebulisator tre eller fyra gånger per dygn.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Ipratropiumbromid/salbutamol har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och måste därför administreras med försiktighet inom dessa grupper.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ipratropiumbromid/salbutamol till barn under 12 års ålder har inte fastställts. Ipratropium bromide/salbutamol Neutec är därför inte avsett att användas till denna patientpopulation.

Om det krävs högre doser än de rekommenderade för att uppnå god effekt måste patientens fullständiga behandling gås igenom av läkare.

Administreringsätt

Användning för inhalation

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec används enligt fem enkla steg som beskrivs nedan:

1. Nebulisatorn görs i ordning för användning enligt tillverkarens anvisningar.
2. Skyddspåsen öppnas och en endosbehållare tas loss från remsan.
3. Behållarens lock tas bort.

4. Behållarens innehåll pressas ut i nebulisatorns kammare.
5. Patienten inhalerar den nebuliserade lösningen med lugna och jämna andetag genom nebulisatorns munstycke eller genom nebuliseringsmasken.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec kan administreras från en lämplig nebulisator, till exempel en jetnebulisator, efter att endosbehållaren har öppnats och dess innehåll förts över till nebuliseringskammaren. Användningen av denna lösning för nebulisator är inte begränsad till de givna exemplen utan kan också baseras på klinikerns erfarenheter. För en fullständig bruksanvisning för nebulisatorn ska patienten instrueras att noga läsa den broschyr som medföljt apparaten innan inhalationen påbörjas.

Karakteristika för tillförsel av den aktiva substansen studerades *in vitro* med jetnebulisator:

Nebulisator	Aktiv substans	Massmedian av aerodynamisk diameter (mikrometer)	Tillförd aktiv substans per tid (mg/min)	Total mängd tillförd substans (mg/2,5 ml)
jetnebulisator*	salbutamol	4,5	0,14	0,41
	ipratropium	4,3	0,03	0,08

*Nebulisatorn PARILC PLUS användes i *in vitro*-studier

Det finns ingen information vad gäller pulmonella inhalations- och avsättningsmönster för ej studerade nebulisatorsystem.

Användning av ett alternativt, otestat nebulisatorsystem kan förändra den aktiva substansens avsättning i lungorna, vilket i sin tur kan påverka läkemedlets effekt och säkerhet, vilket kan kräva en dosjustering.

Eftersom Ipratropium bromide/salbutamol Neutec deponeras i lungorna genom inhalation är det viktigt att patienten instrueras att inhalera läkemedlet med lugna och jämna andetag genom nebulisatorns munstycke (se avsnitt 4.4).

Behandlingen ska inledas och administreras under medicinsk tillsyn, till exempel på sjukhus. Behandling i hemmet kan rekommenderas i undantagsfall till erfarna patienter efter konsultation med läkare, förutsatt att adekvat behandling med pulver- eller sprayinhalator inte är möjlig.

Eftersom endosbehållarna inte innehåller konserveringsmedel är det viktigt att innehållet används genast efter att förpackningen öppnats och att en ny behållare används vid varje administrering, för att undvika mikrobiell kontaminering. Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare måste kasseras.

4.3 Kontraindikationer

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec är kontraindicerat för

- patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- patienter med takyarytmi
- patienter med tidigare konstaterad överkänslighet mot ipratropiumbromid, salbutamolsulfat, atropin eller dess derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dyspné

Patienterna ska rådas att omedelbart söka läkare eller närmaste sjukhus vid akut eller snabbt tilltagande dyspné (andningssvårigheter), eller om det blir tydligt att svaret på behandlingen har försämrats. Detta kan vara tecken på en försämring av patientens kroniska obstruktiva lungsjukdom och annan behandling kan behövas.

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan inträffa efter användning av ipratropiumbromid/salbutamol, vilket framgår av sällsynta fall av urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm och orofaryngealt ödem.

Paradoxal bronkospasm

I likhet med andra inhalationsläkemedel kan ipratropiumbromid/salbutamol medföra paradoxal bronkospasm, vilket kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm inträffar ska ipratropiumbromid/salbutamol omedelbart sättas ut och, efter bedömning av patienten, ersättas med alternativ behandling.

Ögonproblem

Ögonproblem (t.ex. mydriasis, dimsyn, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) har rapporterats i samband med att ipratropiumbromid-aerosol, ensamt eller i kombination med beta-2-agonist, har kommit i kontakt med ögonen.

Smärta eller obehag från ögat, dimsyn, halofenomen eller färgade prickar i samband med rödfärgning av ögat, på grund av konjunktival kongestion eller hornhinneödem, kan vara manifestationer av akut trångvinkelglaukom. Om en kombination av dessa symtom utvecklas ska behandling med miotiska ögondroppar sättas in, och patienten måste omedelbart söka specialistvård.

Patienterna måste instrueras att använda ipratropiumbromid/salbutamol på korrekt sätt och varnas för att låta lösning eller dimma komma in i ögonen. Detta är särskilt viktigt för patienter som kan vara predisponerade för glaukom. Dessa patienter måste bli särskilt tillsagda att skydda sina ögon.

För att läkemedlet inte oavsiktligt ska komma in i ögat måste den nebuliserade lösningen av ipratropiumbromid/salbutamol inhaleras genom ett munstycke. Om detta inte finns att tillgå, och en nebuliseringsmask ska användas i stället, måste denna passa patienten.

Systemiska effekter

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

Övervakning av blodglukoshalterna rekommenderas initialt vid behandling av diabetiker på grund av ökad risk för hyperglykemi.

Mjölksyraacidosis

Mjölksyraacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser av intravenös och nebuliserad kortverkande behandling med beta-2-agonister, huvudsakligen hos patienter som behandlas för en akut exacerbation av bronkospasm vid svårartad astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8 och 4.9). Förhöjda laktatnivåer kan leda till dyspné och kompensatorisk hyperventilation, vilket kan misstolkas som ett tecken på misslyckad astmabehandling och leda till en olämplig intensifiering av behandlingen med kortverkande beta-2-agonister. I detta sammanhang rekommenderas därför att patienterna övervakas avseende utveckling av förhöjda serumlaktatnivåer och påföljande metabol acidosis.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter har iakttagits vid behandling med sympatomimetiska läkemedel inklusive ipratropiumbromid/salbutamol. I fallrapporter och litteratur publicerad efter läkemedlets godkännande finns vissa belägg för att myokardisk ischemi i sällsynta fall har associerats med salbutamol. Patienter med underliggande allvarlig hjärtsjukdom (till exempel ischemisk hjärtsjukdom, arytmier eller svår hjärtsvikt), som behandlas med salbutamol för respiratorisk sjukdom, måste uppmanas att söka läkare om de upplever bröstsmärta eller andra symtom på förvärrad hjärtsjukdom. Vid bedömningen av symtom såsom dyspné och bröstsmärta måste beaktas att de kan härledas både till det respiratoriska systemet och till hjärtat.

Hypokalemi

Behandling med beta-2-agonister kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi, särskilt vid samtidig hypoxi (se avsnitt 4.5). Hypoxi kan dessutom ytterligare förvärra hypokalemins effekter på hjärtrytmen (särskilt hos patienter som får digoxin). I dessa fall rekommenderas övervakning av kaliumhalterna i serum.

Störningar av mag-tarmmotiliteten

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

Tandkaries

Vid muntorrhet är det viktigt att iaktta god munhygien på grund av den ökade risken för karies.

Störning av laborativvärden eller andra diagnostiska mätningar

Användande av ipratropiumbromid/salbutamol kan leda till positiva testresultat för salbutamol vid testning för icke-kliniskt substansmissbruk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Långvarig samtidig administrering av ipratropiumbromid/salbutamol med andra antikolinergika har inte studerats. Därför rekommenderas inte samtidig långvarig administrering av ipratropiumbromid/salbutamol och andra antikolinergika.

Samtidig användning av kortikosteroider (t.ex. prednisolon), beta-2-agonister (t.ex. fenoterol), antikolinergika (t.ex. tiotropium) och xantinderivat (t.ex. teofyllin eller aminofyllin) kan förstärka effekten av ipratropiumbromid/salbutamol på luftvägarnas funktion och förvärra biverkningarna.

Behandling med ipratropiumbromid/salbutamol kan leda till hypokalemi (se avsnitt 4.4). Denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Detta måste beaktas särskilt vid behandling av patienter med svårartad luftvägsobstruktion.

En potentiellt allvarlig reduktion av den bronkdilaterande effekten kan uppstå vid samtidig användning av betablockerare, till exempel propanolol.

Beta-2-adrenerga agonister ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (t.ex. fenelzin) eller tricykliska antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin), eftersom dessa läkemedel kan förstärka verkan av beta-2-adrenerga agonister.

Inhalation av anestetika i form av halogenerade kolväten, till exempel halotan, trikloretylen och enfluran, kan öka känsligheten för kardiovaskulära biverkningar av beta-2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av ipratropiumbromid och salbutamol till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ipratropiumbromid/salbutamol ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan överstiger den potentiella risken för fostret. I slutet av graviditeten måste hänsyn tas till den hämmande effekt som ipratropiumbromid/salbutamol kan ha på livmoderssammandragningarna.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om ipratropiumbromid och salbutamol passerar över i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till ammande mödrar. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller

avbryta/avstå från behandling med ipratropiumbromid/salbutamol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga studier avseende effekten av salbutamol och ipratropiumbromid på människors fertilitet, vare sig för kombinationen av de båda aktiva substanserna eller för respektive substans var för sig.

I prekliniska studier av ipratropiumbromid och salbutamol framkom inga biverkningar på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Många av de listade biverkningarna kan tillskrivas läkemedlets antikolinerga och beta-2-sympatomimetiska egenskaper. Som med all inhalationsbehandling kan det vid behandling med ipratropiumbromid/salbutamol förekomma symtom på lokal irritation. Biverkningarna identifierades i data från kliniska prövningar och från biverkningsrapporter som kommit efter läkemedlets godkännande.

De vanligaste rapporterade biverkningarna från kliniska prövningar har varit huvudvärk, irritation i svalget, hosta, muntorrhet, störning av den gastrointestinala motiliteten (inklusive förstoppning, diarré och kräkningar), illamående samt yrsel.

Biverkningarna förtecknas i nedanstående tabell baserat på MedDRA-systemets organklasser och frekvenser.

Frekvenserna definieras enligt följande indelning: 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemsjukdomar	anafylaktisk reaktion	sällsynt
	överkänslighet	sällsynt
	angioödem i tunga, läppar och ansikte	sällsynt
Metabolism och nutrition	hypokalemi	sällsynt
	mjölksyraacidosis (se avsnitt 4.4)	ingen känd frekvens
Psykiatriska sjukdomar	nervositet	mindre vanlig
	psykisk störning	sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	mindre vanlig
	huvudvärk	mindre vanlig
	tremor	mindre vanlig
Ögon	ackommodationsstörning	sällsynt
	hornhinneödem	sällsynt
	glaukom	sällsynt
	ögonsmärta	sällsynt
	förhöjt intraokulärt tryck	sällsynt
	mydriasis	sällsynt
	dimsyn	sällsynt

	konjunktival hyperemi	sällsynt
	halofenomen	sällsynt
Hjärtsjukdomar	palpitationer	mindre vanlig
	takykardi	mindre vanlig
	arytmi	sällsynt
	förmaks flimmer	sällsynt
	myokardisk ischemi	sällsynt
	supraventrikulär takykardi	sällsynt
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	hosta	mindre vanlig
	dysfoni	mindre vanlig
	svalgirritation	mindre vanlig
	bronkospasm	sällsynt
	paradoxal bronkospasm	sällsynt
	svalgtorrhet	sällsynt
	laryngospasm	sällsynt
	svalgödem	sällsynt
Magtarmkanalen	muntorrhet	mindre vanlig
	illamående	mindre vanlig
	gastrointestinal motilitetsstörning	sällsynt
	diarré	sällsynt
	förstoppning	sällsynt
	kräkningar	sällsynt
	ödem i mjukdelar i mun	sällsynt
	stomatit	sällsynt
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	hudreaktion	mindre vanlig
	hyperhidros	sällsynt
	hudutslag	sällsynt
	urtikaria	sällsynt
	hudklåda	sällsynt
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelpasmer	sällsynt
	muskelsvaghet	sällsynt
	myalgi	sällsynt
Njur- och urinvägssjukdomar	urinretention	sällsynt
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	asteni	sällsynt
Utredningar	förhöjt systoliskt blodtryck	mindre vanlig
	sänkt diastoliskt blodtryck	sällsynt

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

Förväntade symtom av överdosering med ipratropiumbromid (till exempel muntorrhet och ackommodationsstörningar) är milda och övergående.

Eventuella effekter av överdosering kommer därför troligen att härröra från den salbutamol som ingår i läkemedlet.

Manifestationerna av överdosering av salbutamol är följden av beta-2-adrenerg överstimulering, vilket bland annat kan leda till takykardi, bröstsmärtor, hypertension, palpitationer, tremor, hypokalemi, hypotension, ökande pulstryck, arytmier och rodnad.

I samband med överdosering av salbutamol har metabolisk acidosis rapporterats, inklusive mjölksyraacidosis som rapporterats i samband med höga terapeutiska doser liksom vid överdosering av kortverkande beta-2-agonister. Vid överdosering kan därför övervakning av förhöjt serumlaktat och åtföljande metabolisk acidosis vara indicerad (särskilt vid ihållande eller förvärrad takypné trots att andra tecken på bronkospasm såsom väsande andning har upphört).

Behandling

Behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol måste avbrytas. Elektrolyt- och syra-bas-kontroller ska övervägas. Hypokalemi kan förekomma efter överdos av salbutamol och kaliumhalterna i serum måste därför övervakas.

Den föredragna antidoten vid överdosering av salbutamol är kardioselektiva betablockerare, men försiktighet krävs vid administrering av dessa läkemedel till patienter med anamnes på bronkospasm. EKG-övervakning är nödvändig för dessa patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med antikolinergika inklusive trippelkombinationer med kortikosteroider, ATC-kod: R03AL02

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Ipratropiumbromid har antikolinerga (parasymptomolytiska) egenskaper. I icke-kliniska studier förefaller det hämma vagalt medierade reflexer genom antagonistisk verkan på acetylkolin, den transmittorsubstans som frisätts från vagusnerven. Antikolinergika förhindrar den ökning av intracellulärt Ca^{2+} som orsakas av acetylkolinets effekt på de muskarina receptorerna i bronkernas glatta muskulatur. Frisättningen av Ca^{2+} medieras genom ett *second messenger*-system bestående av IP3 (inositoltrifosfat) och DAG (diacylglycerol).

Salbutamol är en beta-2-adrenerg agonist som verkar på luftvägarnas glatta muskulatur vilket leder till avslappning. Salbutamol ger muskelavslappning i all glatt muskulatur från trakea till de terminala bronkiolerna och skyddar mot bronkkonstriktion vid provokationer.

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec administrerar ipratropiumbromid och salbutamolsulfat samtidigt vilket ger effekt på såväl muskarina som beta-2-adrenergiska receptorer i lungorna. Detta ger en bättre bronkdilatation än när substanserna används var för sig.

Pediatrik population

Ipratropium bromide/salbutamol Neutec har inte studerats i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den del av dosen som deponeras i lungorna når snabbt ut i cirkulationen (inom minuter). Den del av dosen som deponeras i orofarynx sväljs långsamt ned och övergår till mag-tarmkanalen. Den systemiska exponeringen blir därför en funktion både av oral biotillgänglighet och biotillgänglighet via lungorna.

Ipratropium

Absorption

Kumulativ renal utsöndring (0–24 timmar) av ipratropium (moderssubstanten) uppskattas till 46 % efter en intravenöst administrerad dos, mindre än 1 % av en oral dos och cirka 3–13 % av en inhalerad

dos. Baserat på dessa data är den totala systemiska biotillgängligheten av orala respektive inhalerade doser av ipratropiumbromid beräknad till 2 % respektive 7–28 %. Den orala delen av ipratropiumdosen har alltså ingen större betydelse för den systemiska exponeringen.

Distribution

Kinetiska parametrar som beskriver dispositionen av ipratropiumbromid har beräknats från plasmakoncentrationerna efter en 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. Icke-kliniska data tyder på att ipratropiumbromid, i likhet med andra kvartära ammoniumföreningar, inte passerar blod–hjärnbarriären.

Metabolism

Efter intravenös administrering metaboliseras cirka 60 % av dosen, till största delen troligen genom oxidation i levern. De huvudsakliga metaboliterna i urinen binder dåligt till de muskarina receptorerna och har bedömts vara verkningslösa.

Eliminering

Halveringstiden i den terminala eliminationsfasen är cirka 1,6 timmar. Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min och en renal clearance på 0,9 l/min. I en jämviktsstudie avseende utsöndring (6 dagar) var den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (inklusive modersubstansen och alla metaboliter) 72,1 % efter intravenös administrering, 9,3 % efter oral administrering och 3,2 % efter inhalation.

Den totala radioaktivitet som utsöndrades via feces var 6,3 % efter intravenös administrering, 88,5 % efter oral administrering och 69,4 % efter inhalation. Den huvudsakliga läkemedelsrelaterade radioaktiviteten efter intravenös administrering utsöndrades via njurarna. Halveringstiden för elimination av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (modersubstans och metaboliter) efter inhalation är 3,6 timmar.

Salbutamol

Absorption och distribution

Salbutamol absorberas snabbt och fullständigt efter inhalation eller som oralt given dos och har en oral biotillgänglighet på ungefär 50 %. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration på 492 pg/ml salbutamol ses inom tre timmar efter inhalation av ipratropiumbromid/salbutamol i lösning för nebulisator. Farmakokinetiska parametrar har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administrering. Den skenbara distributionsvolymen (V_z) är cirka 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Endast 8 % av den aktiva substansen är bundet till plasmaproteiner. I icke-kliniska provningar återfanns cirka 5 % av plasmanivåerna av salbutamol i hjärnan. Det är dock troligt att denna mängd motsvarar substansens distribution i hjärnans extracellulära vätska.

Metabolism och Eliminering

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

Salbutamol metaboliseras genom konjugering till salbutamol 4'-O-sulfat. R(-)-enantiomeren av salbutamol (levosalbutamol) metaboliseras företrädesvis och försvinner därför snabbare ur kroppen än S(+)-enantiomeren. Efter intravenös administrering var urinutsöndringen fullständig efter cirka 24 timmar. Huvuddelen av dosen utsöndrades som modersubstans (64,2 %) och 12 % utsöndrades som sulfatkonjugat. Efter oral administrering var utsöndringen av oförändrad substans och sulfatkonjugat via urinen 31,8 % respektive 48,2 % av dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Både ipratropiumbromid och salbutamolsulfat har testats utförligt i djurmodeller utan att några kliniskt relevanta säkerhetsproblem har observerats vid de doser som är aktuella för Ipratropium bromide/salbutamol Neutec.

Djurstudier har inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter av ipratropiumbromid efter inhalation eller intranasal administrering av doser betydligt högre än de rekommenderade.

Djurstudier med icke-inhalerat salbutamolsulfat indikerade inga direkta eller indirekta skadliga effekter på utvecklingen av embryo eller foster, såvida inte den maximala rekommenderade inhalerade dosen för människa överskreds.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra 1 N (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara endosbehållarna i skyddspåsen inuti kartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Använd inte läkemedlet om det är missfärgat.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av polyeten med 2,5 ml lösning.

Fem endosbehållare av polyeten, förpackade i en skyddspåse av laminat med tre lager (polyesterfilm/aluminiumfolie/polyetenfilm) inuti en kartong.
Förpackningar med 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 engångsbruk. Används omedelbart efter öppnandet av endosbehållaren.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road, Ballsbridge
Dublin 4, Co. Dublin
D04 ED73

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 38667

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Fylls i nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.07.2023