

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopina za atomizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ampula od 2,5 ml sadrži 0,5 mg ipratropijevog bromida (525 mikrograma u obliku ipratropijevog bromida, hidrata) i 2,5 mg salbutamola (u obliku sulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za atomizator.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopina za atomizator indicirana je za liječenje bronhospazma kod odraslih bolesnika i adolescenata koji boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti, kod kojih je istodobno potrebna simptomatska terapija s ipratropij bromidom i salbutamolom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika, npr. u bolnici. U iznimnim slučajevima i nakon konzultacije siskusnim liječnikom, može se preporučiti liječenje bolesnika kod kuće (u slučaju teških simptoma ili u iskusnih bolesnika kojima su potrebne veće doze), kada liječenje niskom dozom brzodjelujućeg bronhodilatatora iz skupine beta-agonista nije dostatno za olakšanje simptoma.

Liječenje otopinom za atomizator uz primjenu ampula s jediničnom dozom uvijek treba započeti s najnižom preporučenom dozom (1 ampula s jediničnom dozom). U vrlo teškim slučajevima, za olakšanje simptoma mogu biti potrebne dvije ampule s jediničnom dozom.

Bolesnika je potrebno uputiti da se u slučaju akutne dispneje koja se brzo pogoršava odmah posavjetuje s liječnikom. Dodatno, bolesnika je potrebno upozoriti da se posavjetuje s liječnikom u slučaju smanjenog odgovora na liječenje.

Primjenu lijeka treba prekinuti kada se postigne zadovoljavajuće olakšanje simptoma.

Preporučena doza je:

Odrasli (uključujući starije bolesnike i djecu stariju od 12 god.): Sadržaj jedne ampule tri ili četiri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija: Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopina za atomizator se ne preporučuje kod djece mlađe od 12 godina zbog manjka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

Oštećenje bubrega ili jetre

Podaci nisu raspoloživi. Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopina za atomizator nije ispitana u bolesnika s oštećenjima bubrega ili jetre te je stoga kod primjene u takvih bolesnika potreban oprez.

Način primjene

Za inhalaciju.

Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopina za atomizator može se primijeniti pomoću prikladnog uređaja za atomizaciju poput primjerice PARI LC PLUS uređaja, jet uređaja ili ventilatora s intermitentnim pozitivnim tlakom, nakon što se pojedinačna ampula otvori i njen sadržaj prenese u komoru uređaja. Primjena otopine za atomizator nije ograničena samo na navedene primjere, nego se može temeljiti i na iskustvu liječnika. Za potpunu uputu o korištenju atomizatora, pacijenta treba uputiti da pročita uputu uređaja kojeg će koristiti prije početka inhalacije.

Svojstva dostavljanja lijeka ispitivana su in vitro korištenjem PARI LC PLUS uređaja za atomizaciju:

Distribucija veličine kapljica (µm)			Brzina isporučivanja lijeka (µg/min)	Ukupna isporučena količina lijeka (µg/2,5 ml)
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamol: 78,30 Ipratropij: 15,31	Salbutamol: 532,96 Ipratropij: 106,23

Nisu raspoloživi podaci o inhalaciji i predlošku odlaganja s uređajima za atomizaciju koji nisu ispitivani.

Primjena zamjenskog neispitivanog uređaja za atomizaciju može izmijeniti odlaganje djelatne tvari u plućima, što može utjecati na učinkovitost i neškodljivost lijeka te može dovesti do potrebe za prilagodbom doze.

Otopina za atomizator u pojedinačnoj ampuli namijenjena je samo za primjenu inhalacijom te se ne smije primjenjivati kroz usta ili parenteralnim putem.

- i. Pripremite uređaj za atomizaciju slijedeći upute proizvođača i savjet svog liječnika.
- ii. Pažljivo odvojite novu ampulu iz ovojnice. Nikad nemojte koristiti ampulu koja je već bila otvorena.
- iii. Otvorite ampulu jednostavnim okretanjem vrha, uvijek vodeći računa da je držite u uspravnom položaju.
- iv. Osim ako vam liječnik ne preporuči drugačije, istisnite sadržaj plastične ampule u komoru uređaja za atomizaciju.
- v. Sastavite uređaj i primijenite lijek prema uputama liječnika. Trajanje postupka za udisanje cjelokupne doze obično je između 5 i 15 minuta.
- vi. Nakon postupka, očistite uređaj prema uputama proizvođača. Važno je održavati uređaj čistim.

Budući da pojedinačna doza ne sadrži konzervans, važno je iskoristiti sadržaj neposredno nakon otvaranja i za svaku primjenu lijeka koristiti novu ampulu kako bi se izbjeglo mikrobiološko

onečišćenje. Djelomično iskorištene, otvorene ili oštećene pojedinačne jedinice morate baciti.

Otopinu za atomizator koja zaostane u uređaju također trebate baciti.

Lijek se može ponovo primijeniti najranije nakon 6 sati.

Dnevna doza ne smije prekoračiti 4 ampule.

Ne preporuča se miješanje Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopine za atomizator s drugim lijekovima u istom uređaju.

4.3 Kontraindikacije

Bolesnici s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom ili tahiaritmijom.

Preosjetljivost na djelatne tvari (salbutamolsulfat, ipratropijev bromid), atropin ili njegove derivate i/ili ostale antikolinergike/ betasimpatomimetike ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječnika u slučaju akutnog, brzog pogoršanja simptoma dispneje ili ako se jasno uoči smanjeni odgovor na liječenje.

Bolesnicima kojima je propisana redovita protuupalna terapija (npr. inhalacijski kortikosteroidi) treba savjetovati da nastave uzimati protuupalni lijek čak i kad im se simptomi smanje i nemaju potrebu za primjenom lijeka Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla.

Povećana upotreba kratkodjelujućih bronhodilatatora, osobito beta-2 agonista za olakšavanje simptoma ukazuje na slabljenje kontrole astmatskih napada pa je bolesnike potrebno upozoriti da zatraže liječnički savjet što je prije moguće. U takvim okolnostima potrebno je ponovno procijeniti bolesnikov plan liječenja.

Prekomjerna upotreba kratkodjelujućih beta-agonista može prikriti progresiju osnovne bolesti i pridonijeti slabljenju kontrole astmatskih napada, što dovodi do povećanog rizika od teških egzacerbacija astme i smrti.

Bolesnike koji uzimaju salbutamol „prema potrebi“ više od dva puta tjedno, ne računajući profilaktičku primjenu prije vježbanja, potrebno je ponovno ocijeniti (tj. ocijeniti dnevne simptome, buđenje noću i ograničenje aktivnosti zbog astme) radi odgovarajuće prilagodbe liječenja jer kod tih bolesnika postoji rizik od prekomjerne upotrebe salbutamola.

Preosjetljivost

Neposredne reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti nakon primjene što je uočeno u rijetkim slučajevima urtikarije, angioedema, osipa, bronhospazma ili edema ždrijela i anafilaksije.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, postoji rizik inhalacijom izazvane bronhokonstrikcije ili paradoksalnog bronhospazma. Ako se to dogodi, bolesnik će odmah nakon primjene osjetiti teško disanje i nedostatak zraka, što treba odmah liječiti primjenom drugačijeg oblika ili različitim brzo djelujućim inhalirajućim bronhodilatatorom. Primjenu ipratropijevog bromida/salbutamola treba odmah prekinuti, procijeniti stanje bolesnika i prema potrebi započeti zamjensku terapiju.

Očne komplikacije

Također, postoje i rijetki izvještaji o očnim komplikacijama kad je aerosol ipratropij bromida, bilo sam, bilo u kombinaciji s beta₂-adrenergičnim agonistom, nehotice pošprican u oko. Bolesnike zato treba uputiti o ispravnoj primjeni ipratropijevog bromida/salbutamola pomoću uređaja za atomizaciju i mora ih se upozoriti da ne dopuste ulazak otopine iz uređaja ili maglice u oko. Kako bi se izbjegao nehotičan ulazak lijeka u oko, poželjno je primijeniti lijek korištenjem nastavka za usta, umjesto maske za lice.

Ovakve očne komplikacije mogu uključivati: midrijazu, zamućenje vida, porast intraokularnog tlaka, bol u oku i glaukom uskog kuta (uključujući akutni glaukom uskog kuta). Bolesnike koji su osjetljivi na pojavu glaukoma treba posebno upozoriti o potrebi da zaštite oči. Terapija protiv glaukoma je djelotvorna u prevenciji glaukoma uskog kuta kod osjetljivih pojedinaca.

Bol ili nelagoda u oku, zamućenje vida, vidne aureole ili točke u boji zajedno s crvenim očima zbog konjunktivalne kongestije ili edema rožnice mogu biti manifestacije akutnog glaukoma uskog kuta. Ako se razvije bilo koja kombinacija ovih simptoma, potrebno je započeti terapiju kapima za oči s mioticima, a bolesnik treba odmah potražiti savjet specijalista.

Sistemske učinci

U sljedećim uvjetima ipratropijev bromid/salbutamol treba primijeniti samo nakon pažljive procjene omjera rizika/koristi: neodgovarajuće kontrolirani diabetes mellitus, nedavni infarkt miokarda i/ili ozbiljni poremećaji srca ili žila, hipertireoidizam, feokromocitom, hipertrofija prostate, opstrukcija odljeva iz mokraćnog mjehura i rizik od glaukoma uskog kuta.

Kardiovaskularni učinci

Oprez je potreban kad se ipratropijev bromid/salbutamol primjenjuje kod bolesnika sa srčanim bolestima (ozbiljno zatajenje srca, ishemijska bolest srca, aritmija). Kardiovaskularni učinci mogu se opaziti kod simpatomimetičkih lijekova, uključujući salbutamol. Postoje neki dokazi iz postmarketinških studija i objavljenih podataka o rijetkoj pojavi ishemije miokarda povezane s kratko djelujućim beta agonistima, poput salbutamola.

Bolesnike s ozbiljnim temeljnim bolestima srca (npr. ishemijske bolesti, aritmije ili ozbiljna zatajenja srca) koji primaju salbutamol za plućne bolesti treba upozoriti da potraže liječnički savjet ako osjete bol u prsima ili druge simptome pogoršanja srčane bolesti. Procjeni simptoma kao što su dispneja ili bol u prsima treba dati posebnu pažnju, jer prema porijeklu oni mogu potjecati ili od pluća ili od srca.

Hipokalijemija

Potencijalno ozbiljna hipokalijemija može rezultirati iz terapije beta₂-agonistima. Naročito oprez se savjetuje kod ozbiljne opstrukcije dišnih putova, budući da taj učinak može biti pojačan kod istodobne primjene derivata ksantina, diuretika i steroida. Hipokalijemija može povisiti osjetljivost na aritmije kod bolesnika liječenih digoksinom. Dodatno, hipoksija može pogoršati učinak hipokalemije na srčani ritam. U takvim slučajevima preporuča se nadziranje razine serumskog kalija.

Poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti

Bolesnici s cističnom fibrozom mogu biti skloniji poremećajima u gastrointestinalnom motilitetu pa zato ipratropij bromid, kao i druge antikolinergike, treba primjenjivati s oprezom kod takvih bolesnika.

Ako je potrebno koristiti više doze od preporučenih kako bi se kontrolirali simptomi

bronhokonstrikcije (ili bronhospazma), plan terapije bolesnika treba ponovo procijeniti.

Dentalni učinci

Zubni karijes je zabilježen kod primjene salbutamola. Preporuča se, naročito kod djece, pridati pažnju pravilnoj zubnoj higijeni i provoditi redovite zubne kontrole.

Laktacidoza

Laktacidoza je prijavljena vezano uz visoke terapijske doze intravenski i nebulizacijom primijenjene terapije beta-agonistima kratkog djelovanja, uglavnom kod bolesnika liječenih zbog akutne egzacerbacije bronhospazma kod teške astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (vidjeti dio 4.8 i 4.9). Povećanje razine laktata može dovesti do dispneje i kompenzatorne hiperventilacije, što bi moglo biti pogrešno interpretirano kao znak neuspješnog liječenja astme i dovesti do neprimjerenog intenziviranja liječenja betaagonistima kratkog djelovanja. Stoga se preporučuje praćenje bolesnika zbog mogućeg razvoja povišenih laktata u serumu i posljedične metaboličke acidoze u ovakvoj situaciji.

Svaka ampula je spremna za upotrebu i nije potrebno razrjeđivanje. No, neki načini primjene zahtijevaju više o 2,5 ml otopine: u tom slučaju, u ipratropijev bromid/salbutamol dodaje se fiziološka otopina da se dobije minimalni potrebni volumen.

Pedijatrijska populacija

Ipratropijev bromid/salbutamol se ne smije koristiti kod djece (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena dodatnih beta₂-agonista, kortikosteroida, antikolinergika i derivata ksantina (npr. teofilina) može pojačati učinak ipratropijevog bromida/salbutamola na dišne funkcije i povećati ozbiljnost nuspojava. Zbog suprotnih farmakodinamičkih interakcija sa salbutamolom, potencijalno ozbiljno smanjenje učinka može se pojaviti prilikom istodobne primjene beta blokatora poput propranolola.

Salbutamol treba primijeniti s oprezom kod bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminoksidaze ili tricikličkim antidepressivima, budući da učinak beta adrenergičnih agonista može biti pojačan.

Inhalacija anestetika koji sadržavaju halogenirane ugljikovodike npr. halotan, trikloretilen i enfluran, mogu povećati osjetljivost na kardiovaskularne nuspojave beta₂-agonista koje stoga treba pažljivo nadzirati. Alternativno, treba uzeti u obzir prekid terapije ipratropijevim bromidom/salbutamolom prije kirurškog zahvata.

Potencijalno ozbiljna hipokalijemija može rezultirati iz terapije beta₂-agonistima. Poseban oprez se preporuča kod ozbiljne opstrukcije dišnih putova, budući da taj učinak može biti pojačan istodobnom primjenom derivata ksantina, diuretika i steroida. Potencijalno ozbiljne aritmije mogu se pojaviti kod istovremene primjene digoksina i ipratropijevog bromida/salbutamola. Rizik interakcija se povećava kod hipokalijemije, a razinu kalija treba redovito nadzirati. Hipokalijemija može povećati osjetljivost na aritmije kod bolesnika na terapiji digoksinom.

Učinak ostalih antikolinergičnih lijekova može biti pojačan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni ipratropij bromida i salbutamola zajedno kod trudnica (u ranoj fazi trudnoće). U istraživanju na životinjama postoje dokazi o nekim štetnim učincima na plod kod vrlo visokih doza. Potencijalni rizik za fetus kod ljudi nije poznat. Ipratropijev bromid/salbutamol se ne smije koristiti tijekom trudnoće ukoliko to nije neophodno te je potreban oprez kod propisivanja ovog lijeka trudnicama (naročito u prvom trimestru).

Salbutamol

Iskustvo s primjenom beta – agonista tijekom rane trudnoće sugerira da nema štetnih učinaka u dozama koje se normalno koriste u terapiji inhalacijom. Visoke sustavne doze pri kraju trudnoće mogu izazvati inhibiciju kontrakcija maternice i dovesti do pojave beta - 2 – specifičnih fetalnih ili novorođenačkih reakcija kao što su tahikardija i hipoglikemija. Kod inhalacijske terapije preporučene doze, nije za očekivati pojavu ovih nuspojava na kraju trudnoće.

Ipratropij bromid

Ne postoje podaci o primjeni tijekom trudnoće kod ljudi. Eksperimentalna ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktne ili indirektne štetne učinke tijekom trudnoće. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Salbutamol se može primijeniti tijekom dojenja. Nije poznato u kojoj mjeri se ipratropij bromid izlučuje u majčino mlijeko. Zbog svojih farmakokinetičkih svojstava, nije vjerojatno da će se značajno izlučivati u majčino mlijeko. Odluku o tome hoće li se nastaviti/prekinuti dojenje ili će se nastaviti/prekinuti liječenje ipratropijevim bromidom/salbutamolom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja ipratropijevim bromidom/salbutamolom za majku.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku na plodnost kod ljudi s ipratropijevim bromidom/salbutamolom. Ispitivanja na životinjama nisu otkrila posebne opasnosti za ljude temeljem konvencionalnih ispitivanja reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No ipak bolesnicima treba savjetovati da mogu osjetiti nuspojave poput vrtoglavice, poremećaja prostornosti, midrijaze i zamućenog vida tijekom liječenja ipratropijevim bromidom/salbutamolom. Ako bolesnici osjete gore spomenute nuspojave, trebaju izbjegavati potencijalno opasne zadatke kao što su vožnja ili upravljanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Mnoge navedene nuspojave mogu se pripisati antikolinergičkim i beta₂-simpatomimetičkim svojstvima ipratropijevog bromida/salbutamola. Kao i kod ostalih inhalacijskih lijekova, ipratropijev bromid/salbutamol može uzrokovati simptome lokalne iritacije. Nuspojave su identificirane iz podataka dobivenih u kliničkim ispitivanjima i farmakovigilancijskih aktivnosti u periodu nakon

odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, iritacija grla, kašalj, suha usta, poremećaji gastrointestinalne pokretljivosti (uključujući zatvor, proljev i povraćanje), mučnina i omaglica.

Sljedeće nuspojave prijavljene su na temelju kliničkih ispitivanja na 3488 bolesnika.

Temeljeno na MedDRA organskim sustavima i učestalosti, nuspojave su prikazane u tablici niže

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Simptom	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke reakcije, preosjetljivost, angioedem jezika, usnica i lica	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija	Rijetko
	Laktacidoza (vidjeti dio 4.4)	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Mentalni poremećaji	Rijetko
	Nervoza	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Manje često
	Vrtoglavica, osjećaj nervoze, tremor, vertigo	Rijetko
	Znojenje	
Poremećaji oka	Poremećaji prilagodbe, edem rožnice, glaukom ⁽¹⁾ , bol u oku ⁽¹⁾ , povišeni tlak u oku ⁽¹⁾ , midrijaza ⁽¹⁾ , zamućen vid, hiperemija spojnice, halo vid	Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije, tahikardija, povišen sistolički krvni tlak,	Manje često
	Aritmije Srčane aritmije, atrijska fibrilacija, ishemija miokarda (vidjeti dio 4.4)*, supraventrikularna tahikardija, smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj, disfonija, iritacija grla	Manje često
	Bronhospazam, paradoksalni	Rijetko

	bronhospazam ⁽²⁾ (tj. bronhospazam izazvan inhalacijom), suho grlo, laringospazam, faringelani edem	
Poremećaji probavnog sustava	Suhoća usta, mučnina Poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti (npr. proljev, zatvor, povraćanje), zubni karijes, edem usta, stomatitis, promjene okusa	Često Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije Hiperhidroza, osip, svrbež, urtikarija, angioedem, pruritus	Manje često Rijetko
Poremećaji koštano mišićnog i vezivnog tkiva	Mišićni spazam, slabost mišića, mijalgija i grčenje mišića	Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Urinarna retencija ⁽³⁾	Rijetko
Opći poremećaji i stanja	Astenija	Rijetko

⁽¹⁾ očne komplikacije prijavljene su kada je ipratropijev bromid u obliku aerosola, sam ili u kombinaciji s adrenergičkim beta2-agonistima, došao u kontakt s očima (vidjeti dio 4.4).

⁽²⁾ kao i s drugim inhalacijskim lijekovima, može se javiti paradoksalni bronhospazam uz iznenadno povećanje piskanja i nedostatka zraka nakon primjene lijeka. Paradoksalni bronhospazam odgovara na primjenu brzodjelujućih inhalacijskih bronhodilatatora i mora se liječiti odmah. Potrebno je odmah prekinuti primjenu ipratropijevog bromida/salbutamola, procijeniti bolesnika i prema potrebi započeti alternativno liječenje – vidjeti dio 4.4.

⁽³⁾ rizik od urinarne retencije može biti povećan u bolesnika s prethodno postojećom opstrukcijom izlaznog dijela urinarnog trakta.

Vidjeti dio 4.4 za Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Akutni učinci predoziranja s ipratropij bromidom su blagi i prolazni zbog njegove slabe sustavne apsorpcije nakon primjene inhalacijom ili preko usta. Svi učinci predoziranja su zato vjerojatnije vezani uz sastavnicu salbutamol. Stoga, bolesnike je potrebno pažljivo nadgledati zbog mogućih

neželjenih učinaka predoziranja salbutamolom.

Manifestacija predoziranja salbutamolom može uključivati anginalnu bol, hipertenziju, hipotenziju, proširenje tlaka pulsa, palpitacije, hipokalijemiju, tahikardiju, aritmiju, bol u prsima, tremor, crvenilo, nemir, mučninu, hiperglikemiju, metaboličku acidozu, psihotične reakcije i vrtoglavicu. Metabolička acidoza je također primijećena kod predoziranja salbutamolom.

Metabolička acidoza je također primijećena kod predoziranja salbutamolom, uključujući laktacidozu, koja je prijavljena vezano uz visoke terapijske doze, kao i predoziranja pri terapiji beta-agonistima kratkog djelovanja, te stoga praćenje zbog moguće pojave povišenih laktata u serumu i posljedične metaboličke acidoze (osobito ako tahipneja perzistira ili se pogoršava unatoč povlačenju drugih znakova bronhospazma, kao što je piskanje pri disanju) može biti indicirano kod predoziranja.

Liječenje

Liječenje ipratropijevim bromidom/salbutamolom treba prekinuti. Treba razmotriti praćenje acido-bazne ravnoteže i elektrolita. Hipokalijemija se može pojaviti nakon predoziranja salbutamolom i stoga je potrebno nadzirati razinu kalija u serumu.

Antidot izbora kod predoziranja salbutamolom je kardioselektivni beta blokator, ali je kod primjene ovog lijeka bolesnicima koji imaju u povijesti bolesti bronhospazam potreban oprez. U tih je bolesnika potrebno pratiti EKG.

U slučaju značajnog sniženja krvnog tlaka, potrebno je nadoknaditi volumen (npr. pomoću pripravaka za ekspanziju plazme).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinacije adrenergika s antikolinergicima za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih sustava, ATK oznaka: R03AL02

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Ipratropijev bromid je antikolinergični agens, koji inhibira vagalno posredovane reflekse tako što antagonizira djelovanje acetilkolina, neurotransmitera koji se oslobađa iz *nervus vagusa*.

Bronhodilatacija koja nastupa nakon inhalacije ipratropijevog bromida je prvenstveno lokalizirana u plućima, a ne sustavna po svojoj prirodi.

Salbutamol je beta₂-adrenergični agonist, koji ima učinak na glatke mišiće dišnih putova, što rezultira njihovom relaksacijom. On opušta sve glatke mišiće od dušnika do terminalnih bronhiola te štiti od bronhokonstriktorskih izazova.

Ipratropijev bromid/salbutamol omogućava istodobnu dopremu ipratropijevog bromida i salbutamol sulfata, omogućujući učinak i na muskarinske i na beta₂ adrenergične receptore u plućima, čime se osigurava povećana bronhodilatacija u usporedbi sa svakom pojedinačnom tvari.

Pedijatrijska populacija

Ipratropijev bromid/salbutamol nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ipratropij:

Apsorpcija

Temeljem kumulativne vrijednosti izlučivanja (CRE0-24h) od približno 3-4%, raspon ukupne sustavne bioraspoloživosti inhalirane doze ipratropijevog bromida procjenjuje se na 7 do 9%.

Distribucija

Kinetički parametri koji opisuju raspoloživost ipratropijevog bromida izračunati su iz koncentracije u plazmi nakon i.v. primjene. Uočen je brzi dvofazni pad koncentracije u plazmi.

Uočljiv volumen distribucije u stabilnom stanju (V_{dss}) je približno 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). Lijek se minimalno (manje od 20%) veže na proteine plazme. Za ipratropijev bromid, kao i za druge kvartarne amonijeve spojeve, ne očekuje se da lako prolazi krvno moždanu barijeru.

Biotransformacija

Ipratropij ima ukupni klirens od 2,3 l/min i bubrežni klirens od 0,9 l/min. Nakon primjene inhalacijom, približno 87% - 89% doze se metabolizira, vjerojatno uglavnom preko oksidacije u jetri.

Eliminacija

Nakon primjene inhalacijom oko 3,2% lijeka relativne radioaktivnosti, tj. roditeljske tvari i metabolita, eliminira se urinom. Ukupna radioaktivnost izlučena stolicom za ovaj put primjene iznosila je 69,4%. Poluvrijeme eliminacije radioaktivnosti povezane s lijekom nakon inhalacije je 3,2 sata. Glavni urinarni metabolit slabo se veže na muskarinske receptore te se smatra neaktivnim.

Salbutamol

Apsorpcija

Salbutamol se brzo i potpuno apsorbira nakon oralne primjene bilo nakon inhaliranja bilo gastrointestinalnim putem i ima oralnu bioraspoloživost od približno 50%. Glavni vrh koncentracije salbutamola u plazmi od 492 pg/ml pojavljuje se unutar 3 sata nakon inhalacije ipratropij / salbutamola.

Distribucija

Kinetički parametri su izračunati iz koncentracije u plazmi nakon i.v. primjene. Volumen distribucije (V_z) iznosi približno 156 L ($\approx 2,5$ L/kg). Samo 8% lijeka se veže na proteine plazme. Salbutamol prolazi krvno moždanu barijeru, postići koncentracije u količini od pet posto koncentracije u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon pojedinačne inhalirane doze, približno 27% procijenjene doze u nastavku za usta izlučuje se nepromijenjeno u urinu kroz 24 h. Srednje terminalno poluvrijeme života iznosi otprilike 4 sata, sa srednjim ukupnim klirensom 480 ml/min i srednjim bubrežnim klirensom 291 ml/min.

Salbutamol se metabolizira konjugacijom u salbutamol 4'-O-sulfat. R(-)- enantiomer (levosalbutamol) se metabolizira preferencijalno pa stoga nestaje iz tijela brže od S(+) –enantiomera. Nakon intravenske primjene, urinarno izlučivanje završeno je nakon približno 24 h. Većina doze izlučuje se kao roditeljska komponenta (64,2), dok se 12,0% izlučuje u obliku konjugata. Nakon peroralne doze urinarno izlučivanje nepromijenjenog lijeka i sulfatnog konjugata iznosilo je 31,8% odnosno 48,2% doze.

Apsorptivna svojstva kombinacije ipratropij bromid – salbutamol sulfat. Istodobna primjena ipratropijevog bromida i salbutamol sulfata ne potencira sustavnu apsorpciju niti jedne od sastavnica pa se zato dodatna aktivnost ipratropijevog bromida/salbutamola pripisuje kombinaciji lokalnih učinaka u plućima nakon inhalacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala niti toksičnosti na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
sulfatna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreno pakiranje: 2 godine

Nakon skidanja zaštitne folije: 3 mjeseca

Nakon otvaranja ampule: upotrijebiti odmah, zbrinuti neiskorišteni sadržaj.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvajte ampule u vanjskoj vrećici ili kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaka polietilenska ampula niske gustoće sadrži 2,5 ml bezbojne otopine za atomizator.

5 plastičnih ampula je zamotano u trostruku laminatnu folijsku vrećicu (poliesterski film/ aluminijska folija/ polietilenski film) i zapakirano u kartonsku kutiju koja sadrži 10, 20, 40, 60, 80 ili 100 ampula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja ampule.

Zbrinuti neposredno nakon primjene.

Djelomično potrošene, otvorene ili oštećene ampule treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19, 2018 Antwerp, Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-807555647

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

31.10.2014./02.08.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.01.2024.