

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipratropiu/Salbutamol Amring 0,5 mg/2,5 mg soluție de inhalat prin nebulizator

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă de 2,5 ml conține bromură de ipratropiu 0,5 mg (sub formă de bromură de ipratropiu monohidrat 525 micrograme) și salbutamol 2,5 mg (sub formă de sulfat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat prin nebulizator.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ipratropiu/Salbutamol Amring este indicat pentru tratamentul bronhospamului la pacienții adulți și adolescenți cu boală pulmonară cronică obstructivă care necesită tratament simptomatic cu bromură de ipratropiu și salbutamol.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supraveghere medicală, de exemplu în spital. Tratamentul la domiciliu poate fi recomandat în cazuri excepționale (simptome severe sau pacienți cu experiență care necesită doze mai mari) atunci când o doză mică de bronhodilatator beta-agonist cu acțiune rapidă a fost insuficientă pentru ameliorare, după recomandarea unui medic cu experiență.

Tratamentul cu soluția de inhalat prin nebulizator în fiolă monodoză trebuie întotdeauna început cu doza cea mai mică recomandată (1 fiolă monodoză). În cazuri foarte grave, pot fi necesare două fiole cu doză unică pentru ameliorarea simptomelor.

Pacientul trebuie instruit să se adreseze unui medic imediat în caz de dispnee acută cu agravarea rapidă. În plus, pacientul ar trebui să fie avertizat să solicite sfatul medicului în cazul în care un răspuns redus devine evident.

Administrarea trebuie oprită atunci când se obține o ușoară ameliorare a simptomelor.

Doza recomandată este:

Adulți (incluzând vârstnici, copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani)

Conținutul unei fiole, de trei sau patru ori pe zi.

Copii și adolescenți

Ipratropiu/Salbutamol Amring nu este recomandat pentru utilizare la copii sub vârsta de 12 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu sunt disponibile date. Ipratropiu/Salbutamol Amring soluție de inhalat prin nebulizator nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică și, prin urmare, trebuie administrat cu precauție la acești pacienți.

Mod de administrare:

Pentru administrare inhalatorie.

Ipratropiu/Salbutamol Amring 0,5 mg/2,5 mg soluție de inhalat prin nebulizator poate fi administrat cu ajutorul unui nebulizator corespunzător, de exemplu nebulizatorul PARI LC PLUS, unui nebulizator cu jet sau al unui ventilator cu presiune pozitivă intermitentă, după ce o fiolă monodoză a fost deschisă și conținutul acesteia a fost transferat în camera nebulizatorului. Utilizarea soluției pentru nebulizare nu este limitată la exemplele date, ci se poate baza pe experiența clinicianului. Pentru instrucțiuni complete privind utilizarea nebulizatorului, pacientul trebuie instruit să citească cu atenție prospectul respectivului dispozitiv înainte de a începe inhalarea.

Caracteristicile administrării medicamentului au fost studiate *in vitro* folosind dispozitivul de nebulizare PARI LC PLUS:

Distribuția mărimii picăturii (microni)			Rata de administrare a medicamentului (micrograme/min)	Total medicament administrat (micrograme/2,5 ml)
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamol: 78,30 Ipratropium: 15,31	Salbutamol: 532,96 Ipratropium: 106,23

Nu sunt disponibile informații cu privire la modelele de inhalare și depunere la nivel pulmonar pentru sistemele de nebulizare care nu au fost studiate.

Utilizarea unui nebulizator alternativ, netestat, poate afecta depunerea de substanțe active la nivel pulmonar, aceasta la rândul său putând afecta eficacitatea și siguranța produsului, făcând necesară ajustarea dozei.

Soluția de inhalat prin nebulizator din fiola monodoză este destinată doar pentru uz inhalator și nu trebuie administrată oral sau parenteral.

- i. Pregătiți nebulizatorul în acord cu instrucțiunile fabricantului și recomandările medicului dumneavoastră.
- ii. Detașați atent o nouă fiolă din folia termosudată. Nu folosiți niciodată o fiolă deja deschisă.
- iii. Deschideți fiola prin simpla răsucire a capacului, având grijă să o țineți întotdeauna în poziție verticală.
- iv. Dacă nu ați fost instruit altfel de către medic, vărsați tot conținutul fiolei de plastic în camera

nebulizatorului.

v. Asamblați nebulizatorul și folosiți-l așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră. Durata tratamentului pentru inhalarea unei doze complete este, de obicei, cuprinsă între 5 și 15 minute.

vi. După nebulizare, curățați nebulizatorul conform instrucțiunilor fabricantului. Este important să păstrați nebulizatorul curat.

Fiolele monodoză nu conțin conservanți și, ca atare, este important să se folosească conținutul imediat după deschidere și pentru fiecare administrare să fie folosită o nouă fiolă, pentru a evita contaminarea microbiană. Fiolele monodoză parțial folosite, deschise sau deteriorate trebuie aruncate.

Orice cantitate de soluție de inhalat prin nebulizator rămasă în camera nebulizatorului trebuie aruncată.

Administrarea repetată trebuie să se facă la intervale de cel puțin 6 ore. Doza zilnică nu trebuie să depășească 4 fiole.

Este ferm recomandat ca Ipratropiu/Salbutamol Amring să nu fie amestecat cu alte medicamente în același nebulizator.

4.3 Contraindicații

Pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă sau tahiaritmie.

Hipersensibilitate la substanțele active (sulfat de salbutamol, bromura de ipratropiu), la atropină sau derivații acesteia și/sau la alte anticolinergice/beta-simpatomimetice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului, dacă observă agravarea acută, rapidă a dispneei sau reducerea răspunsului la tratament.

Hipersensibilitate:

Pot să apară reacții de hipersensibilitate imediat după administrare, după cum s-a demonstrat din raportările de cazuri rare de urticarie, angioedem, erupții cutanate tranzitorii, bronhospasm, sau edem orofaringian și anafilaxie.

Bronhospasm paradoxal:

Similar altor terapii inhalatorii, există riscul de bronhoconstricție indusă de inhalație sau de bronhospasm paradoxal. Dacă acestea apar, pacientul va observa o agravare imediată a wheezing-ului și a dispneei după administrarea dozei, care trebuie tratată rapid cu o formă de prezentare alternativă sau cu un bronhodilatator diferit, cu acțiune rapidă. Tratamentul cu bromură de ipratropiu/salbutamol trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, i se instituie o terapie alternativă.

Complicații oculare:

Există, de asemenea, cazuri rare raportate de complicații oculare, când aerosolii de bromură de ipratropiu, fie în monoterapie, fie în asociere cu agonști beta₂-adrenergici au fost incorect pulverizați în ochi. Pacienții trebuie să fie instruiți cum să folosească corect bromura de ipratropiu/salbutamol cu ajutorul nebulizatorului personal, și avertizați să evite ca soluția de inhalat prin nebulizator sau aburul să intre în contact cu ochii. Pentru a evita pătrunderea accidentală a medicamentului în ochi este

preferabil ca administrarea suspensiei de inhalat prin nebulizator să se facă folosind piesa bucală, mai degrabă decât masca de față.

Aceste complicații oculare pot include midriază, încețoșarea vederii, creșterea presiunii intraoculare, dureri oculare și glaucom cu unghi îngust (inclusiv glaucom acut cu unghi îngust). În mod special, pacienții care pot fi predispuși la glaucom trebuie atenționați, despre necesitatea folosirii protecției oculare. Terapia antiglaucom este eficace în prevenirea glaucomului acut cu unghi îngust, la pacienții predispuși.

Durerea oculară sau disconfortul, vederea încețoșată, vederea cu halou sau cu pete colorate împreună cu ochii roșii datorită congestiei conjunctivale sau edemul cornean pot fi manifestările unui glaucom acut cu unghi îngust. Dacă se manifestă orice asociere a acestor simptome, trebuie inițiat un tratament cu picături oftalmice cu acțiune miotică și pacientul trebuie să se adreseze imediat unui medic specialist.

Efecte sistemice

În următoarele situații, bromura de ipratropiu/salbutamol trebuie folosit doar după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu: diabet zaharat inadecvat controlat terapeutic, infarct miocardic recent și/sau boală cardiacă organică severă sau tulburări vasculare, hipertiroidism, feocromocitom, hiperplazie benignă de prostată, obstrucție de evacuare a vezicii urinare și risc de glaucom cu unghi îngust.

Efecte cardiovasculare

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când bromura de ipratropiu/salbutamol este utilizat de către pacienți cu boli cardiace (insuficiență cardiacă severă, boală ischemică, aritmii). Efectele cardiovasculare pot fi observate în cazul administrării medicamentelor simpatomimetice, incluzând salbutamolul. Există date ulterioare punerii pe piață și publicate în literatură referitoare la apariția rară a ischemiei miocardice în relație cu beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune, cum este salbutamol.

Pacienții cu boli cardiace severe preexistente (de exemplu boală ischemică cardiacă, aritmii sau insuficiență cardiacă severă) cărora li se administrează salbutamol pentru tratamentul unei boli respiratorii trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă prezintă dureri în piept sau alte simptome de agravare a bolii cardiace. Se impune prudență în evaluarea simptomelor cum sunt dispneea și durerea toracică, etiologia lor putând fi atât respiratorie, cât și cardiacă.

Hipopotasemie

Tratamentul cu beta₂-agoniști poate determina o hipopotasemie potențial gravă. O atenție specială trebuie acordată obstrucției severe a căilor respiratorii, deoarece acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați de xantine, diuretice și steroizi. Hipopotasemia poate determina creșterea sensibilității aritmice la pacienții tratați cu digoxină. Suplimentar, hipoxia poate agrava efectele hipopotasemiei asupra ritmului cardiac. În aceste situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Tulburări de motilitate gastro-intestinală

Pacienții cu fibroză chistică pot fi mult mai predispuși la tulburări de motilitate gastro-intestinală și, în consecință, bromura de ipratropiu, similar altor anticolinergice, trebuie folosită cu atenție la acești pacienți.

Dacă este necesară utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate pentru controlul simptomelor de bronhoconstricție (sau bronhospasm), planul de tratament al pacientului trebuie reevaluat.

Efecte la nivelul dentiției

Au fost raportate carii dentare asociate cu utilizarea salbutamolului. În special la copii și adolescenți, se recomandă să se acorde atenție asigurării unei igiene orale adecvate și efectuării de controale stomatologice regulate.

Acidoza lactică

Acidoza lactică a fost raportată în asocieră cu doze mari terapeutice de beta-agoniști cu timp scurt de acțiune, administrați intravenos sau prin nebulizare, mai ales la pacienții tratați pentru o exacerbare acută a bronhospasmului în astmul bronșic sever sau boala pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.8 și 4.9). Creșterea nivelurilor lactaților poate duce la dispnee și hiperventilație compensatorie, simptome care pot fi interpretate greșit ca fiind semne ale tratamentului necorespunzător al astmului bronșic și care pot duce la intensificarea tratamentului cu beta-agoniști cu timp scurt de acțiune. Este astfel recomandat ca pacienții să fie monitorizați pentru depistarea nivelului crescut de lactat și a acidozei metabolice consecutive.

Fiecare fiolă este gata de utilizare și nu necesită diluare. Cu toate acestea, unele tipuri de aplicații necesită volume mai mari de 2,5 ml: în aceste cazuri, adăugați soluție salină la bromura de ipratropiu/salbutamol pentru a obține volumul minim necesar.

Copii și adolescenți

Bromura de ipratropiu/salbutamol nu trebuie utilizat la copii (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de beta₂-agoniști suplimentari, corticosteroizi, anticolinergice și derivați de xantine (de exemplu teofilina) poate intensifica efectul bromurii de ipratropiu/salbutamol asupra funcției respiratorii și poate crește severitatea reacțiilor adverse. Datorită interacțiunii farmacodinamice antagoniste cu salbutamolul, poate să apară o scădere potențial gravă a efectului la administrarea concomitentă cu beta-blocante, cum este propranololul.

Salbutamolul trebuie administrat cu precauție la pacienții aflați în tratament cu inhibitori de monoaminoxidază sau antidepresive triciclice, deoarece se cunoaște faptul că acestea potențează efectul agoniștilor beta₂-adrenergici.

Inhalarea de anestezice care conțin hidrocarburi halogenate, de exemplu halotan, tricloroetilenă și enfluran, poate crește susceptibilitatea la reacțiile adverse cardiovasculare ale beta₂-agoniștilor, în consecință, fiind necesară o monitorizare strictă. Alternativ, se poate lua în considerare întreruperea administrării bromurii de ipratropiu/salbutamol înaintea intervenției chirurgicale.

Tratamentul cu beta₂-agoniști poate determina o hipopotasemie potențial gravă. O atenție specială trebuie acordată obstrucției severe a căilor respiratorii, deoarece acest efect poate fi potențat de tratamentul concomitent cu derivați de xantine, diuretice și steroizi. Pot să apară aritmii potențial grave în cursul administrării concomitente de digoxină și bromura de ipratropiu/salbutamol. Riscul de interacțiune este agravat de hipopotasemie, prin urmare potasemia trebuie monitorizată periodic. Hipopotasemia poate determina creșterea sensibilității aritmice la pacienții tratați cu digoxină.

Efectul altor medicamente anticolinergice poate fi potențat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate despre folosirea concomitentă a bromurii de ipratropiu și a salbutamolului la gravide (în primele stadii ale sarcinii). În studiile la animale s-au evidențiat câteva efecte nocive asupra fătului, la doze foarte mari. La om, riscul potențial nu este cunoscut. Bromura de ipratropiu/salbutamol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, și nu va fi prescris decât cu prudență la gravide (în special în primul trimestru de sarcină).

Salbutamol

Experiența privind utilizarea beta-agoniștilor în primele stadii ale sarcinii sugerează că nu există un efect nociv la doze care sunt utilizate în mod normal în terapia inhalatorie. Administrarea de doze sistemice mari în ultimul stadiu al sarcinii poate provoca inhibarea contracțiilor uterine și poate facilita apariția reacțiilor fetale/neonatale beta-2-specifice, cum sunt tahicardia și hipoglicemia. În condițiile administrării terapiei inhalatorii la doze recomandate, nu este de așteptat apariția acestor reacții adverse în ultimul stadiu al sarcinii.

Bromură de ipratropiu

Nu există date privind utilizarea în timpul sarcinii, la om. Studiile experimentale desfășurate la animale nu au indicat apariția de efecte nocive, directe sau indirecte, în timpul sarcinii. La om, riscul potențial nu este cunoscut.

Alăptarea

Salbutamolul poate fi utilizat în timpul alăptării. La om, nu se cunoaște în ce măsură bromura de ipratropiu este excretată în laptele matern. Din cauza proprietăților sale farmacocinetice, este improbabil să fie excretată o cantitate mare în laptele matern. Prin urmare, bromura de ipratropiu/salbutamol poate fi utilizat în timpul alăptării. O decizie privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu bromură de ipatropium/salbutamol trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu bromură de ipatropium/salbutamol pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectul asupra fertilității la om cu bromura de ipratropiu/salbutamol. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra faptului că pot suferi reacții adverse cum sunt amețeala, tulburările de acomodare, midriaza și vederea încețoșată în cursul tratamentului cu bromură de ipratropiu/salbutamol. Dacă pacienții prezintă reacțiile adverse menționate mai sus, trebuie să evite activitățile potențial periculoase cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Multe dintre reacțiile adverse menționate pot fi atribuite proprietăților anticolinergice și beta₂-simpatomimetice ale bromurii de ipratropiu/salbutamolului. Ca și în cazul tuturor terapiei prin inhalare, bromura de ipratropiu/salbutamol poate prezenta simptome de iritație locală. Reacțiile adverse la medicament au fost identificate din datele obținute în studiile clinice și din farmacovigilența după aprobarea medicamentului.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefaleea, iritația gâtului, tusea, uscăciunea gurii, tulburările de motilitate gastro-intestinală (inclusiv constipație, diaree și vărsături), greață și amețeli.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pe baza studiilor clinice care au inclus 3488 pacienți.

Pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt listate în tabelul de mai jos.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (≥ 100 și $< 1/10$), mai puțin frecvente (≥ 1000 și $< 1/100$), rare (≥ 10000 și < 1000), foarte rare ($\geq 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Simptom	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică, hipersensibilitate, angioedem al feței, buzelor și limbii	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipopotasemie Acidoza lactică (vezi pct. 4.4)	Rare Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Tulburări psihice Nervozitate	Rare Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli, stare de nervozitate, tremor, vertij Transpirații	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare
Tulburări oculare	Tulburări de acomodare edem cornean, glaucom ⁽¹⁾ , durere oculară ⁽¹⁾ , creșterea presiunii intraoculare ⁽¹⁾ , midriază ⁽¹⁾ , vedere încețoșată, hiperemie conjunctivală, vedere cu halou	Rare
Tulburări cardiace	Palpitații, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale sistolice Aritmii Aritmii cardiace, fibrilație atrială, ischemie miocardică (vezi pct. 4.4)*, tahicardie supraventriculară, scăderea tensiunii arteriale diastolice	Mai puțin frecvente Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse, disfonie, iritație la nivelul gâtului Bronhospasm, bronhospasm paradoxal ⁽²⁾ (adică bronhospasm indus de inhalație), uscăciune la nivelul gâtului, laringospasm, edem faringian	Mai puțin frecvente Rare

Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie, greață Tulburări de motilitate gastro-intestinală (de exemplu diaree, constipație, vărsături), carii dentare, edem bucal, stomatită, tulburări ale gustului	Frecvente Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate Hiperhidroză, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, prurit	Mai puțin frecvente Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, slăbiciune musculară, mialgie și crampe musculare	Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară ⁽³⁾	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Rare

- (1) au fost raportate complicații oculare atunci spray-ului de bromură de ipratropiu a intrat în contact cu ochii, fie singur, fie împreună cu agoniști beta₂-adrenergici - vezi pct. 4.4.
- (2) ca și în cazul altor terapii prin inhalare, după administrarea dozei poate apărea bronhospasmul paradoxal, cu o accentuare imediată a wheezing-ului și dispneei. Bronhospasmul paradoxal răspunde la un bronhodilatator cu administrare inhalatorie, cu acțiune rapidă și trebuie tratat imediat. Administrarea bromurii de ipratropiu/salbutamol trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie evaluat și trebuie instituită o terapie alternativă, dacă este necesară - vezi pct. 4.4.
- (3) riscul de retenție urinară poate fi crescut la pacienții cu obstrucție preexistentă a tractului urinar de ieșire

*Vezi pct. 4.4. pentru Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Efectele acute ale supradozajului cu bromură de ipratropiu sunt ușoare și tranzitorii, datorită absorbției sistemice scăzute după inhalare sau după administrarea orală. În consecință, orice efect al supradozajului este, cel mai probabil, legat de componenta salbutamol. Astfel, pacienții trebuie monitorizați strict pentru a observa reacțiile toxice potențiale ale supradozajului cu salbutamol.

Manifestările supradozajului cu salbutamol pot include: dureri de tip angină, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, creșterea frecvenței pulsului, palpitații, hipopotasemie, tahicardie, aritmie, dureri toracice, tremor, eritem facial tranzitor, stare de neliniște, greață, hiperglicemie, acidoză metabolică, reacții psihotice și amețală. De asemenea, a fost observată acidoza metabolică în cazul supradozajului cu salbutamol.

De asemenea, acidoza metabolică a fost observată în cazul supradozajului cu salbutamol, incluzând acidoza lactică, care a fost raportată în asociere cu doze terapeutice ridicate, cât și cu supradozaj cu beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune, așadar, monitorizarea acidului lactic seric precum și a acidozei lactice consecutive (în mod particular, dacă există persistența sau înrăutățirea tahipneei, în ciuda îmbunătățirii simptomelor de bronhospasm, precum wheezing) ar trebui indicate în stabilirea diagnosticului de supradozaj.

Abordare terapeutică

Tratamentul cu bromură de ipratropium/salbutamol trebuie întrerupt. Trebuie avută în vedere monitorizarea echilibrului acido-bazic și a electroliților. Supradozajul cu salbutamol poate să determine apariția hipopotasemiei și, în consecință, concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată.

Antidotul preferat în supradozajul cu salbutamol este un beta-blocant cardioselectiv, dar aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu istoric de bronhospasm. La acești pacienți este recomandată monitorizarea ECG. În cazul scăderii semnificative a tensiunii arteriale, se recomandă substituția volemică (de exemplu, prin administrarea de înlocuitori de plasmă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Adrenergice în combinație cu anticolinergic pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03A L02.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Bromura de ipratropiu este un anticolinergic care inhibă reflexele mediate vagal prin antagonizarea acțiunii muscarinice a acetilcolinei, agentul transmițător eliberat de nervul vag. După inhalarea de bromură de ipratropiu, bronhodilatația este în principal locală și specifică plămânilor, nefiind de natură sistemică.

Salbutamolul este un agonist beta₂-adrenergic care acționează pe musculatura netedă a căilor respiratorii producând relaxare musculară. Salbutamolul relaxează toată musculatura netedă, de la trahee la bronhiiolele terminale, și protejează împotriva provocărilor bronhoconstrictoare.

Bromura de ipratropiu/salbutamol asigură administrarea simultană de bromură de ipratropiu și salbutamol, producând efecte atât asupra receptorilor muscarinici, cât și asupra receptorilor beta₂-adrenergici, la nivel pulmonar. Aceasta generează o bronhodilatație accentuată față de cea produsă de fiecare dintre substanțe în parte.

Copii și adolescenți

Bromura de ipratropiu/salbutamol nu a fost studiat la copii și adolescenți

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ipratropiu:

Absorbție

Pe baza unei valori cumulative a excreției (CRE_{0-24h}) de aproximativ 3-4%, intervalul biodisponibilității sistemice pentru dozele inhalate de bromură de ipratropiu este estimat între 7 și 9%.

Distribuție

Parametrii cinetici care descriu modelul de dispunere al bromurii de ipratropiu au fost calculați din concentrațiile plasmatice după administrarea i.v. Este observat un declin bifazic rapid al concentrațiilor plasmatice.

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru (V_{dss}) este de aproximativ 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Legarea medicamentului de proteinele plasmatice este minimă (mai puțin de 20%). Bromura de ipratropiu, la fel ca orice alt compus de amoniu cuaternar, nu este de așteptat să traverseze cu ușurință bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Ipratropiul are un clearance total de 2,3 l/min și un clearance renal de 0,9 l/min. După administrarea prin inhalare, aproximativ 87%-89% din doză este metabolizată, probabil în principal la nivel hepatic, prin oxidare.

Eliminare

După administrarea prin inhalare, aproximativ 3,2% din cantitatea de radioactivitate legată de medicament, adică compusul părinte și metabolizii, este eliminată prin urină. Radioactivitatea totală excretată prin materiile fecale a fost de 69,4% pentru această cale de administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al radioactivității legate de medicament, după inhalare, este de 3,2 ore. Metabolizii urinari principali se leagă slab de receptorul muscarinic și trebuie priviți ca fiind ineficace.

Salbutamol

Absorbție

Salbutamolul este rapid și complet absorbit după administrarea orală, fie prin inhalare fie pe cale gastrică, având o biodisponibilitate orală de aproximativ 50%. Media concentrației plasmatice maxime pentru salbutamol, de 492 pg/ml, se înregistrează în decurs de trei ore de la inhalarea combinației ipratropiu/salbutamol.

Distribuție

Parametrii cinetici au fost calculați pe baza concentrațiilor plasmatice după administrarea i.v. Volumul aparent de distribuție (V_z) este de aproximativ 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Numai 8% din cantitatea de medicament se leagă de proteinele plasmatice. Salbutamolul traversează bariera hematoencefalică, atingând aproximativ 5% din concentrația plasmatică.

Metabolizare și eliminare

În urma acestei administrări unice inhalatorii, aproximativ 27% din doza estimată administrată prin

piesa bucală este excretată nemodificată în urina pe 24 ore. Timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4 ore, cu un clearance mediu total de 480 ml/min și un clearance mediu renal de 291 ml/min.

Salbutamol este metabolizat prin conjugare la salbutamol 4'-O-sulfat. Enantiomerul R(-)- al salbutamolului (levosalbutamol) este metabolizat în mod preferențial și, prin urmare, este eliminat din organism mai rapid decât enantiomerul S(+). După administrarea intravenoasă, excreția urinară a fost completă după aproximativ 24 ore. Cea mai mare parte din doză a fost excretată sub forma compusului părinte (64,2%), iar 12% a fost excretată sub forma conjugatului sulfat. După administrarea orală, excreția urinară a medicamentului nemodificat și a conjugatului sulfat a fost de 31,8% și, respectiv, 48,2% din doză.

Caracteristicile absorbției combinației bromură de ipratropiu – sulfat de salbutamol

Administrarea concomitentă a bromurii de ipratropiu și a sulfatului de salbutamol nu potențează absorbția sistemică a niciuneia dintre componente, prin urmare activitatea aditivă a combinației bromură de ipratropiu/salbutamol se datorează unui efect local combinat la nivel pulmonar, în urma inhalării.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid sulfuric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Nedeschis: 2 ani
După scoaterea din ambalajul de folie: 3 luni
După deschiderea fiolei: A se utiliza imediat, a se elimina orice cantitate neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se păstra la frigider sau congelă.
A se ține fiolele în pungă exterioară sau în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare fiolă din polietilenă de joasă densitate conține 2,5 ml soluție incoloră pentru nebulizare.

Cinci fiole din plastic sunt împachetate într-o pungă triplu laminată (film de poliester/folie de aluminiu/film de polietilenă) și ambalate în cutii de carton conținând 10, 20, 40, 60, 80 sau 100 fiole. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

De unică folosință. A se utiliza imediat după prima deschidere a fiolei.

A se elimina imediat după prima utilizare.

Fiolele parțial utilizate, deschise sau deteriorate trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AMRING FARMA S.R.L.
Bulevardul Mircea Eliade Nr. 7, Bloc 1, Etaj 1, Ap. 3
Sectorul 1, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12606/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2019