

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipratropium/Salbutamol Cipla, (0,5 mg + 2,5 mg)/2,5 ml, roztwór do nebulizacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 2,5 ml ampułka dostarczająca jedną dawkę zawiera 0,5 mg ipratropiowego bromku (w postaci 525 mikrogramów ipratropiowego bromku jednowodnego) i 2,5 mg salbutamolu (w postaci salbutamolu siarczanu).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 2,5 ml ampułka dostarczająca jedną dawkę zawiera 8,8 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Ampułka polietylenowa zawierająca klarowny, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ipratropium /Salbutamol Cipla jest wskazany w leczeniu skurczu oskrzeli u pacjentów w wieku powyżej 12 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wymagających leczenia objawowego za pomocą bromku ipratropiowego i salbutamolu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza, np. w warunkach szpitalnych. Leczenie domowe można zalecić w wyjątkowych przypadkach (ciężkie objawy lub doświadczeni pacjenci wymagający większych dawek), gdy niskodawkowy szybko działający beta-agonista rozszerzający oskrzela nie zapewniał dostatecznej ulgi, i po konsultacji z doświadczonym lekarzem.

Leczenie roztworem do nebulizacji Ipratropium /Salbutamol Cipla należy zawsze rozpoczynać od zalecanej dawki. (Ampułka zawierająca 1 dawkę). W bardzo ciężkich przypadkach do złagodzenia objawów konieczne może być użycie 2 ampułek z pojedynczymi dawkami. Pacjenta należy poinformować, by niezwłocznie skonsultował się z lekarzem w przypadku ostrych, szybko nasilających się duszności. Pacjenta należy też ostrzec, by zwrócił się po poradę lekarską w przypadku wyraźnego zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Podawania należy zaprzestać po osiągnięciu zadowalającego złagodzenia objawów.

##### Zalecana dawka

*Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku i dzieci w wieku powyżej 12 lat)*

Zawartość jednej ampułki 3 lub 4 razy na dobę.

Dawkę można powtórzyć nie wcześniej niż po upływie 6 godzin. Nie należy stosować więcej niż 4 ampułki na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ipratropium /Salbutamol Cipla u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

#### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Brak dostępnych danych. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Ipratropium /Salbutamol Cipla u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.

#### Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu ampułki. Wyrzucić natychmiast po pierwszym użyciu.

Produkt leczniczy Ipratropium /Salbutamol Cipla może być podawany przy użyciu odpowiedniego nebulizatora, np. nebulizatora PARI LC PLUS, nebulizatora dyszowego lub respiratora z przerywanym ciśnieniem dodatnim, po otwarciu ampułki zawierającej jedną dawkę i umieszczeniu jej zawartości w komorze nebulizatora. Stosowanie roztworu do nebulizacji nie ogranicza się tylko do podanych przykładów, ale może być również oparte na doświadczeniu specjalisty klinicznego. Należy poinformować pacjenta, aby przed rozpoczęciem inhalacji zapoznał się uważnie z ulotką danego urządzenia w celu uzyskania dokładnej instrukcji dotyczącej korzystania z nebulizatora.

Charakterystykę dostarczania substancji czynnej badano *in vitro* przy użyciu nebulizatora PARI LC PLUS.

| Dystrybucja wielkości kropli (mikrometry) |     |     | Szybkość dostarczania dawki substancji czynnej (mikrogramy/min) | Całkowita ilość dostarczanej dawki substancji czynnej (mikrogramy/2,5 ml) |
|---|-----|-----|---|---|
| D10                                       | D50 | D90 | Salbutamol: 78,30<br>Ipratropium: 15,31                         | Salbutamol: 532,96<br>Ipratropium: 106,23                                 |
| 1   | 4   | 11  |   |   |

Brak dostępnych danych na temat inhalacji płucnych i dostarczanej dawki przez zestawy do nebulizacji, które nie były badane.

Zastosowanie alternatywnego, nieprzebadanego zestawu do nebulizacji może zmienić dostarczaną dawkę substancji czynnej do płuc; to z kolei może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo produktu, w konsekwencji może okazać się konieczne dostosowanie odpowiedniej dawki.

Roztwór w ampułce zawierającej jedną dawkę leku przeznaczony jest wyłącznie do inhalacji i nie należy podawać go doustnie ani pozajelitowo.

- I. Przygotować nebulizator do użycia zgodnie z zaleceniami producenta i wskazaniem lekarza.
- II. Ostrożnie oddzielić nową ampułkę od blistra miękkiego. Nigdy nie używać ampułki, jeśli była uprzednio otwarta.
- III. Otworzyć ampułkę przez przekręcenie górnej części, trzymając ją zawsze ostrożnie w pozycji pionowej.
- IV. Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wycisnąć całą zawartość plastikowej ampułki do komory nebulizatora.

- V. Zmontować nebulizator i używać go zgodnie z zaleceniami lekarza. Czas przeznaczony na inhalację całej dawki wynosi zwykle od 5 do 15 minut.
- VI. Po nebulizacji umyć nebulizator zgodnie z zaleceniami producenta. Istotne jest utrzymywanie nebulizatora w czystości.

Opakowania zawierające pojedyncze dawki leku nie zawierają środków konserwujących, dlatego ważne jest, aby zużyć zawartość ampułki natychmiast po otwarciu oraz przy każdym podaniu leku używać nowej ampułki w celu uniknięcia zanieczyszczeń drobnoustrojami. Częściowo zużyte, otwarte lub uszkodzone opakowania zawierające pojedyncze dawki leku należy wyrzucić.

Roztwór pozostały w komorze nebulizatora należy wylać.

W żadnym wypadku nie należy mieszać produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla z innymi lekami w tym samym nebulizatorze.

Każda ampułka jest gotowa do użycia i nie wymaga rozcieńczenia. Jednak w przypadku niektórych typów urządzeń wymagana objętość wynosi więcej niż 2,5 ml. W tych przypadkach należy dodać sól fizjologiczną do roztworu bromku ipratropiowego z salbutamolem w celu uzyskania minimalnej wymaganej objętości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu leczniczego Ipratropium /Salbutamol Cipla jest przeciwwskazane u pacjentów z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu lub tachyarytmią.

Nadwrażliwość na salbutamol, bromek ipratropiowy, atropinę lub jej pochodne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 i (lub) na inne leki przeciwcholinergiczne i  $\beta$ -adrenergiczne.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjentów należy poinformować, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia ostrej, szybko nasilającej się duszności lub w przypadku wyraźnego zmniejszenia odpowiedzi na leczenie.

#### Nadwrażliwość

Po zastosowaniu roztworu do nebulizacji zawierającego bromek ipratropiowy z salbutamolem, w rzadkich przypadkach mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości z objawami pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, wysypki, skurczu oskrzeli, obrzęku błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz anafilaksji.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie, jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, istnieje ryzyko zwężenia oskrzeli lub paradoksalnego skurczu oskrzeli wywołanego inhalacją. W takiej sytuacji po zastosowaniu leku u pacjenta nagle pojawiają się nasilające się objawy świszczącego oddechu oraz duszności wymagające natychmiastowego podania leku inną drogą lub zastosowania innego, szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Należy wówczas niezwłocznie przerwać podawanie bromku ipratropiowego z salbutamolem, ocenić stan pacjenta i jeśli to konieczne, wprowadzić inne leczenie.

#### Zaburzenia dotyczące oczu

Istnieją również rzadkie doniesienia o zaburzeniach dotyczących oczu występujących po przypadkowym rozpyleniu do oczu bromku ipratropiowego w postaci aerozolu, zarówno w monoterapii, jak

i w skojarzeniu z agonistą receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych.

Dlatego należy poinstruować pacjenta odnośnie do prawidłowego stosowania bromku ipratropiowego z salbutamolem z nebulizatorem posiadanym przez pacjenta oraz poinformować go o konieczności ochrony oczu przed kontaktem z roztworem do nebulizacji lub aerozolem. Aby uniknąć przypadkowego przedostania się produktu do oczu, zaleca się stosowanie zawiesiny do nebulizacji raczej za pomocą ustnika, a nie maski na twarz.

Mogą wystąpić zaburzenia dotyczące oczu, takie jak rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, ból oka i jaskra z wąskim kątem przesączania (w tym ostry napad jaskry z wąskim kątem przesączania). Pacjentów, którzy mogą być podatni na wystąpienie jaskry, należy dokładnie poinformować o konieczności ochrony oczu. Leki stosowane w jaskrze są skuteczne w zapobieganiu ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania u podatnych na nią pacjentów.

Objawami ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania mogą być: ból oka lub dyskomfort, nieostre widzenie, widzenie kolorowej obwódki wokół źródeł światła lub barwnych plam w połączeniu z zaczerwienieniem oczu spowodowanym przekrwieniem spojówek lub obrzękiem rogówki. Jeżeli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych objawów, w dowolnym połączeniu, należy rozpocząć leczenie z zastosowaniem kropli do oczu zwężających źrenicę, a pacjent powinien natychmiast zwrócić się po poradę do specjalisty.

#### Działanie układowe

Bromek ipratropiowy z salbutamolem może być stosowany jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w następujących sytuacjach: nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego i (lub) ciężkie organiczne choroby serca lub naczyń krwionośnych, nadczynność tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy, rozrost gruczołu krokowego, utrudniony odpływ z pęcherza moczowego oraz ryzyko jaskry z wąskim kątem przesączania.

#### Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego

Należy zachować ostrożność podczas stosowania bromku ipratropiowego z salbutamolem u pacjentów z chorobą serca (ciężka niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca). Po zastosowaniu leków sympatykomimetycznych, w tym salbutamolu, mogą wystąpić objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane literaturowe dotyczące występowania rzadkich przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego związanego z przyjmowaniem krótko działających beta-mimetyków.

Pacjentów z ciężką chorobą serca (np. chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca), którzy przyjmują salbutamol w związku z chorobą układu oddechowego, należy ostrzec o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu w klatce piersiowej lub innych objawów wskazujących na zaostrzenie choroby serca. Ze szczególną uwagą należy przeprowadzić ocenę objawów takich jak duszność oraz bóle w klatce piersiowej, gdyż mogą być one objawami zarówno choroby układu oddechowego, jak i choroby serca.

#### Hipokaliemia

Podczas leczenia agonistami receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką obturacją dróg oddechowych, ponieważ stosowane równocześnie pochodne ksantynowe, leki moczopędne oraz steroidy mogą nasilać hipokaliemię. Hipokaliemia może prowadzić do zwiększonej podatności na zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych digoksyną. Dodatkowo wpływ hipokaliemii na zaburzenia rytmu serca może nasilać się w wyniku niedotlenienia. W takich sytuacjach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

#### Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

U pacjentów z mukowiscydozą może występować zwiększona skłonność do zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, dlatego podczas stosowania bromku ipratropiowego, podobnie jak innych leków przeciwocholinergicznym, u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Jeśli w celu kontroli objawów zwężenia (lub skurczu) oskrzeli konieczne jest zastosowanie większych niż zalecane dawek leku, należy ponownie ocenić sposób leczenia pacjenta.

#### Wpływ na uzębienie

Donoszono o występowaniu próchnicy po zastosowaniu salbutamolu. Zaleca się, szczególnie u dzieci, dbałość o właściwą higienę jamy ustnej i regularne kontrole stomatologiczne.

#### Kwasica mleczanowa

Donoszono o występowaniu kwasicy mleczanowej w związku z dużymi dawkami leczniczymi podawanych dożylnie i w nebulizacji krótko działających beta-mimetyków, głównie u pacjentów leczonych z powodu ostrego nasilenia skurczów oskrzeli w przebiegu ciężkiej astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (patrz punkt 4.8 i 4.9). Zwiększenie stężenia mleczanów może powodować duszności i kompensacyjną hiperwentylację, które mogą być błędnie interpretowane jako oznaka niepowodzenia leczenia astmy i prowadzić do nieprawidłowej intensyfikacji leczenia krótko działającymi beta-mimetykami. Dlatego w takim przypadku zaleca się obserwację pacjentów pod kątem podwyższenia stężenia mleczanów w surowicy i spowodowanej tym kwasicy metabolicznej.

#### Dzieci i młodzież

Produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla nie należy stosować u dzieci (patrz punkt 4.2).

#### Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Stosowanie dodatkowych beta-mimetyków, pochodnych ksantynowych i kortykosteroidów może nasilić działanie produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla. Jednoczesne stosowanie dodatkowych agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, kortykosteroidów, leków przeciwocholinergicznym oraz pochodnych ksantyny (np. teofiliny) może nasilać działania niepożądane. Z powodu przeciwstawnego działania leków, jednoczesne stosowanie leków z grupy beta-adrenolityków, takich jak propranolol, z salbutamolem może prowadzić do potencjalnie znaczącego zmniejszenia działania leku.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania salbutamolu u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminoooksydazy lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ mogą one nasilać działanie agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych.

Stosowanie wziewnych środków znieczulających zawierających halogenowane węglowodory, np. halotan, trójchloroetylen i enfluran, może zwiększać podatność na działania niepożądane ze strony układu krążenia agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, dlatego w takich sytuacjach zaleca się uważną obserwację. Należy także rozważyć przerwanie podawania produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla przed zabiegiem chirurgicznym.

Podczas leczenia agonistami receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką obturacją dróg oddechowych, ponieważ stosowane równocześnie pochodne ksantynowe, leki moczopędne oraz steroidy mogą nasilać hipokaliemię. Podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla mogą wystąpić potencjalnie ciężkie zaburzenia rytmu serca. Ryzyko wystąpienia interakcji zwiększa się w przypadku wystąpienia hipokaliemii, dlatego należy regularnie kontrolować stężenie potasu we krwi. Hipokaliemia może prowadzić do zwiększonej podatności na zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych digoksyną.

Może nasilić się działanie innych leków przeciwcholinergicznym.

Nie badano przewlekłego podawania produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla jednocześnie z innymi lekami przeciwcholinergicznymi. Z tego względu przewlekłe podawanie produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla jednocześnie z innymi przeciwcholinergicznymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania bromku ipratropiowego razem z salbutamolem u kobiet w ciąży (we wczesnym okresie ciąży). Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na płód po zastosowaniu bardzo dużych dawek. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne; należy też zachować ostrożność, przepisując produkt kobietom w ciąży (szczególnie podczas pierwszego trymestru).

##### *Salbutamol*

Doświadczenia dotyczące stosowania agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych we wczesnym okresie ciąży wskazują na brak szkodliwego działania dawek zwykle stosowanych w leczeniu wziewnym. Podanie dużych dawek ogólnoustrojowo pod koniec ciąży może spowodować zahamowanie skurczów macicy i wystąpienie u płodu i (lub) noworodka specyficznych reakcji związanych z pobudzeniem receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, takich jak tachykardia i hipoglikemia. Nie przewiduje się wystąpienia takich niekorzystnych działań niepożądanych po zastosowaniu leczenia wziewnego w zalecanych dawkach pod koniec ciąży.

##### *Bromek ipratropiowy*

Brak danych dotyczących stosowania w okresie ciąży u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu produktu podawanego w okresie ciąży. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

##### Karmienie piersią

Salbutamol można stosować w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, w jakich ilościach bromek ipratropiowy przenika do mleka kobiecego. Ze względu na jego właściwości farmakokinetyczne, nie wydaje się prawdopodobne, aby produkt przenikał do mleka w dużych ilościach.

Dlatego bromek ipratropiowy z salbutamolem może być stosowany podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjentów, że w trakcie leczenia lekiem Ipratropium /Salbutamol Cipla mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic i zaburzenia widzenia. Jeśli wystąpią wyżej wymienione objawy, pacjent powinien unikać potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Wiele z podanych działań niepożądanych można przypisać właściwościom przeciwcholinergicznym

i beta<sub>2</sub>-sympatykomimetycznym bromku ipratropiowego z salbutamolem. Tak jak wszystkie leki do terapii inhalacyjnej, bromek ipratropiowy z salbutamolem może powodować objawy miejscowego podrażnienia. Działania niepożądane leku stwierdzono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz w wyniku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: ból głowy, podrażnienie gardła, kaszel, suchość w ustach, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (w tym zaparcia, biegunka i wymioty), nudności i zawroty głowy.

Wymienione w tabeli poniżej działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania.

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznaną (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Objawy</b>   | <b>Częstość</b>                                     |
|--|---|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Reakcja anafilaktyczna<br>Nadwrażliwość<br>Obrzęk naczynioruchowy twarzy, warg i języka   | Rzadko<br>Rzadko<br>Rzadko                          |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Hipokaliemia<br>Kwasica mleczanowa  | Rzadko<br>Nieznana                                  |
| Zaburzenia psychiczne  | Nerwowość<br>Zaburzenia psychiczne  | Niezbyt często<br>Rzadko                            |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy<br>Zawroty głowy, uczucie zdenerwowania, drżenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego<br>Pocenie się   | Niezbyt często<br>Niezbyt często<br>Rzadko          |
| Zaburzenia oka   | Zaburzenia akomodacji<br>Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwiększone ciśnienie śródgałkowe*, ból oka*, rozszerzenie źrenic*, obrzęk rogówki, niewyraźne widzenie, przekrwienie spojówek, efekt „halo” | Rzadko<br>Rzadko                                    |
| Zaburzenia serca   | Kołatanie serca, tachykardia<br>Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa)<br>Niedokrwienie mięśnia sercowego<br>Zaburzenia rytmu serca                                   | Niezbyt często<br>Rzadko<br>Rzadko<br>Bardzo rzadko |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel, dysfonia, podrażnienie gardła<br>Skurcz oskrzeli, skurcz krtani, paradoksalny skurcz oskrzeli* (tzn. skurcz oskrzeli wywołany inhalacją), suchość w gardle, obrzęk gardła                             | Niezbyt często<br>Rzadko                            |

|   |   |                                    |
|---|---|------------------------------------|
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności, suchość w jamie ustnej, podrażnienie gardła<br>Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (np. biegunka, zaparcie, wymioty), próchnica zębów, obrzęk jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku | Często<br>Rzadko                   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Reakcje skórne<br>Wysypka, świąd, pokrzywka<br>Nadmierne pocenie się, obrzęk naczynioruchowy  | Niezbyt często<br>Rzadko<br>Rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśni, kurcze i osłabienie mięśni, skurcze mięśni  | Rzadko                             |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Zatrzymanie moczu*  | Niezbyt często                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia   | Rzadko                             |
| Badania diagnostyczne                             | Zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi<br>Zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi   | Niezbyt często<br>Rzadko           |

\* Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – patrz punkt 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Wystąpienie ostrych objawów przedawkowania bromku ipratropiowego jest mało prawdopodobne ze względu na słabe ogólnoustrojowe wchłanianie leku zarówno po inhalacji, jak i po podaniu doustnym. Jakkolwiek objawy przedawkowania prawdopodobnie związane są z działaniem salbutamolu.

W związku z tym pacjenci powinni pozostać pod ścisłą kontrolą pod kątem wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych wynikających z przedawkowania salbutamolu.

Objawami przedawkowania salbutamolu mogą być: ból dławicowy, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie zakresu ciśnienia tętna, kołatanie serca, hipokaliemia, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej, drżenie, zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, niepokój, nudności, hiperglikemia, kwasica metaboliczna, reakcje psychotyczne i zawroty głowy. Po przedawkowaniu salbutamolu obserwowano także kwasicę metaboliczną, w tym kwasicę mleczanową.

### Postępowanie

Leczenie bromkiem ipratropiowym z salbutamolem należy przerwać i rozważyć monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej. Po przedawkowaniu salbutamolu może wystąpić hipokaliemia, dlatego należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Po przedawkowaniu salbutamolu może wystąpić kwasica metaboliczna i (lub) kwasica mleczanowa, dlatego w przypadku



przedawkowania wskazane może być monitorowanie w kierunku zwiększonego stężenia mleczanów w surowicy i spowodowanej tym kwasicy metabolicznej (zwłaszcza w przypadku utrzymującego się lub nasilającego przyspieszonego oddechu, mimo ustąpienia innych objawów skurczu oskrzeli, takich jak świszczący oddech).

Zalecaną odtrutką stosowaną w przypadku przedawkowania salbutamolu jest kardioselektywny lek blokujący receptory beta-adrenergiczne, jednak należy zachować ostrożność podczas podawania takich leków u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli; Wziewne leki adrenergiczne; Leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, kod ATC: R03AL02

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Bromek ipratropiowy jest lekiem przeciwcholinergicznym hamującym odruchy pochodzące z nerwu błędnego poprzez działanie antagonistyczne w stosunku do działania muskarynowego acetylocholin. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji bromku ipratropiowego jest wynikiem przede wszystkim działania miejscowego, specyficznego w obrębie płuc, a nie działania ogólnoustrojowego.

Salbutamol jest agonistą beta<sub>2</sub>-adrenergicznym, który działa na mięśnie gładkie dróg oddechowych powodując ich rozkurcz. Salbutamol powoduje rozkurcz wszystkich mięśni gładkich od tchawicy do końcowych oskrzelików, zapobiegając zwężeniu oskrzeli.

Produkt Ipratropium /Salbutamol Cipla umożliwia jednoczesne podanie bromku ipratropiowego oraz siarczanu salbutamolu, co powoduje działanie na receptory muskarynowe oraz beta<sub>2</sub>-adrenergiczne w płucach. Zapewnia to silniejsze działanie rozszerzające oskrzela niż po zastosowaniu każdej z substancji oddzielnie.

#### Dzieci i młodzież

Bromek ipratropiowy z salbutamolem nie był badany na populacji dzieci i młodzieży.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Ipratropium

##### *Wchłanianie*

Na podstawie danych dotyczących całkowitego wydalania bromku ipratropiowego przez nerki (CRE 0-24 h) wynoszącą około 3-4 %, oceniono, że całkowita ogólnoustrojowa biodostępność bromku ipratropiowego po inhalacji wynosi od 7 do 9 %.

##### *Dystrybucja*

Parametry farmakokinetyczne opisujące rozmieszczenie bromku ipratropiowego wyliczono na podstawie stężeń w osoczu krwi po podaniu dożylnym. Obserwuje się szybkie dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu krwi.

Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>dss</sub>) wynosi około 176 l (ok. 2,4 l/kg). Wiązanie substancji czynnej z białkami osocza jest niewielkie (poniżej 20 %). Tak jak w przypadku innych czwartorzędowych związków amin, nie przewiduje się, aby bromek ipratropiowy przenikał przez barierę

krw-mózg.

### *Metabolizm*

Klirens całkowity ipratropium wynosi 2,3 l/min, a klirens nerkowy 0,9 l/min. Po podaniu w inhalacji około 87 %-89 % dawki jest metabolizowane najprawdopodobniej głównie w wątrobie drogą utleniania.

### *Eliminacja*

Po podaniu w inhalacji, około 3,2 % dawki znakowanego produktu, zarówno w postaci niezmienionej jak i w postaci metabolitów, wydalane jest z moczem. Po podaniu wziewnym całkowita radioaktywność jest wydalana z kałem. Po podaniu wziewnym okres półtrwania w fazie eliminacji znakowanej radioaktywnie substancji czynnej wynosi 3,2 godziny. Główne metabolity, stwierdzone w moczu, wykazują słabe powinowactwo do receptora muskarynowego i uważane są za nieczynne.

### Salbutamol

#### *Wchłanianie*

Salbutamol jest szybko i całkowicie wchłaniany zarówno po podaniu doustnym, jak po inhalacji. Biodostępność wynosi około 50 %. Średnie, maksymalne stężenia salbutamolu w osoczu, wynoszące 492 pg/ml występują w ciągu trzech godzin po inhalacji ipratropium z salbutamolem.

#### *Dystrybucja*

Parametry farmakokinetyczne wyliczono na podstawie stężeń w osoczu krwi po podaniu doustnym. Pozorna objętość dystrybucji ( $V_z$ ) wynosi około 156 l (około 2,5 l/kg). Tylko 8 % substancji czynnej wiąże się z białkami osocza. W badaniach przedklinicznych stwierdzono stężenie salbutamolu w mózgu, wynoszące około 5 % stężeń w osoczu. Jednakże ilość ta prawdopodobnie oznacza dystrybucję substancji do pozakomórkowej przestrzeni wodnej mózgu.

#### *Metabolizm i eliminacja*

Po jednorazowym podaniu wziewnym, około 27 % szacowanej dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 24 godzin. Średni okres półtrwania wynosi około 4 godziny. Średni całkowity klirens wynosi 480 ml/min, a średni klirens nerkowy 291 ml/min.

Salbutamol jest metabolizowany drogą koniugacji do salbutamolu 4'-O-siarczanu. Enancjomer R(-) salbutamolu (lewasalbutamol) jest preferencyjnie metabolizowany, dlatego jest usuwany z organizmu szybciej niż S (+) -enancjomer. Po podaniu doustnym, całkowite wydalenie z moczem występowało po około 24 godzinach. Większość dawki było wydalane w postaci niezmienionej (64,2), a 12,0 % było w postaci koniugatu siarczanu. Po podaniu doustnym wydalenie z moczem substancji czynnej w postaci niezmienionej, jak i w postaci koniugatu siarczanu wynosiło odpowiednio 31,8 % i 48,2 podanej dawki.

#### Charakterystyka wchłaniania bromku ipratropiowego w mieszaninie z siarczanem salbutamolu

Jednoczesna nebulizacja bromku ipratropiowego oraz siarczanu salbutamolu nie wpływa na zwiększenie wchłaniania ogólnoustrojowego któregokolwiek ze składników. Nasilone działanie addytywne produktu Ipratropium /Salbutamol Cipla po inhalacji wynika ze skojarzonego miejscowego działania obu leków na płuca.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas siarkowy 1 N (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 2 lata.

Po usunięciu laminowanej saszetki: 3 miesiące.

Po pierwszym otwarciu ampułki: zużyć natychmiast, wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać ampułki w zewnętrznej saszetce lub tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z LDPE, pakowane po 5 w laminowane saszetki Poliester/Aluminium/Polietylen, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10, 20, 40, 60, 80 lub 100 ampulek po 2,5 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Częściowo zużyte, otwarte lub uszkodzone ampułki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 24254

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.04.2019