

 6. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Ipratropium/salbutamol ”Orion”,**

**inhalationsvæske til nebulisator, opløsning, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

 28938

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ipratropium/salbutamol ”Orion”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 2,5 ml ampul indeholder 0,5 mg ipratropiumbromid (som 525 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat) og 2,5 mg salbutamol (som sulfat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning, enkeltdosisbeholder

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ipratropium/salbutamol ”Orion” er indiceret til behandling af bronkospasmer hos voksne og unge patienter, der lider af kronisk obstruktiv lungesygdom, der har brug for symptomatisk behandling med både ipratropiumbromid og salbutamol.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandling bør påbegyndes og administreres under opsyn af sundhedspersonale, f.eks. i hospitalsregi. Behandling i hjemmet kan foregå i særlige tilfælde (alvorlige symptomer eller erfarne patienter, der kræver højere doser), når en lavdosis hurtigvirkende beta-agonistbronkodilatator har været utilstrækkelig til at give lindring efter samråd med en erfaren læge.

Behandlingen med nebulisatoropløsningen i UDV'er bør altid startes med den laveste anbefalede dosis (1 UDV). I meget alvorlige tilfælde kan der kræves to enkeltdosis ampuller til symptomlindring.

Patienten bør instrueres om straks at konsultere en læge i tilfælde af akut, hurtigt forværret dyspnø. Derudover skal patienten tilrådes til at søge lægehjælp, hvis et reduceret respons bliver synligt.

Behandling bør stoppes, når der er opnået tilstrækkelig symptomlindring.

**Den anbefalede dosis er**

Voksne (herunder ældre patienter og børn over 12 år)

Indholdet af en ampul tre eller fire gange daglig.

Pædiatrisk population

Ipratropium/salbutamol ”Orion” er ikke anbefalet til børn under 12 år på grund af manglende data vedrørende sikkerhed og virkning.

Nyre- eller leverinsufficiens

Der foreligger ingen data. Ipratropium/salbutamol ”Orion” er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens og bør derfor administreres med forsigtighed hos sådanne patienter.

**Administration**

Til inhalation

Ipratropium/salbutamol ”Orion” kan administreres via en velegnet nebulisator, f.eks. PARI LC PLUS-nebulisator, jet-nebulisator eller en IPPV (*intermittent positive pressure* ventilator), efter at enkeltdosis-ampullen er blevet åbnet og indholdet overført til nebulisatorens kammer. Brugen af inhalationsvæsken er ikke kun begrænset til de nævnte eksempler men kan også baseres på lægens erfaring. Patienten skal instrueres i at læse indlægssedlen til den relevante nebulisator omhyggeligt, før inhalationen startes, for at få den komplette vejledning i brug af nebulisatoren.

Karakteristikaene for lægemiddelafgivelsen blev undersøgt in vitro ved brug af en PARI LC PLUS-nebulisator:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Administreret dråbestørrelse**(mikrometer) | **Lægemiddelafgivelsestempo** (mikrogram/min) | **Total mængde afgivet lægemiddel**(mikrogram/2,5 ml) |
| D10 | D50 | D90 |
| 1 | 4 | 11 | Salbutamol: 78,30Ipratropium: 15,31 | Salbutamol: 532,96Ipratropium: 106,23 |

Der foreligger ingen oplysninger angående pulmonal inhalation og pulmonale aflejringsmønstre med ikke-undersøgte nebulisationssystemer.

Brug af et andet, ikke-afprøvet nebulisationssystem kan ændre den pulmonale aflejring af de aktive stoffer og dermed ændre produktets virkning og sikkerhed, så det kan blive nødvendigt at justere doseringen.

Inhalationsvæsken til nebulisatoren i enkeltdosis-ampullerne er kun beregnet til inhalation og må ikke tages oralt eller administreres parenteralt.

i. Klargør nebulisatoren i henhold til producentens instruktioner og lægens anvisning.

ii. Træk forsigtigt en ny ampul fra strippen. Brug aldrig en ampul, som allerede er åben.

iii. Åbn ampullen: Dette gøres helt enkelt ved at skrue toppen af, alt imens du sørger for at holde den i opret stilling.

iv. Medmindre lægen har anvist andet, skal du trykke hele indholdet i plastampullen ind i nebulisatorens kammer.

v. Saml nebulisatoren, og brug den, som anvist af lægen. Inhalation af en komplet dosis varer som regel mellem 5 og 15 minutter.

vi. Rengør nebulisatoren efter brug i henhold til producentens vejledning. Det er vigtigt, at nebulisatoren holdes ren.

Enkeltdosisbeholderne indeholder ingen konserveringsmidler. Det er derfor vigtigt at bruge indholdet straks efter åbning og at bruge en ny ampul hver gang for at undgå mikrobiel forurening. Delvist brugte, åbnede eller beskadigede enkeltdosisbeholdere skal kasseres.

Eventuelt resterende opløsning i nebulisatorens kammer skal kasseres.

Der skal gå mindst 6 timer, før der tages endnu en dosis.

Den daglige dosis bør ikke overstige 4 ampuller.

Det frarådes på det kraftigste at blande Ipratropium/salbutamol ”Orion” med andre lægemidler i samme nebulisator.

**4.3 Kontraindikationer**

Patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller takyarytmi.

Overfølsomhed over for de aktive stoffer (salbutamol sulfat og ipratropiumbromid), atropin eller dets derivater og/eller over for andre antikolinergika/beta-sympatomimetika. eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter skal instrueres i omgående at konsultere en læge, hvis de oplever en akut og hurtig forværring af dyspnø eller nedsat respons på behandlingen.

Patienter, som får ordineret regelmæssig antiinflammatorisk behandling (f.eks. inhalerede kortikosteroider), bør rådes til at fortsætte med at tage deres antiinflammatoriske medicin, selv når symptomerne aftager, og de ikke kræver Ipratropium/salbutamol ”Orion”.

Øget brug af korttidsvirkende bronkodilatatorer, især beta-2-agonister til at lindre symptomer, indikerer forringelse af astmakontrollen, og patienter bør informeres om at søge læge hurtigst muligt. Under disse forhold bør patientens behandlingsplan revurderes.

Overforbrug af korttidsvirkende beta-agonister kan skjule udviklingen af den underliggende sygdom og bidrage til forværring af astmakontrol, hvilket fører til en øget risiko for alvorlige astmaeksacerbationer og dødelighed.

Patienter, der mere end to gange om ugen tager salbutamol "efter behov", undtagen profylaktisk før træning, bør revurderes (f.eks. symptomer i dagtimerne, opvågning om natten og aktivitetsbegrænsning på grund af astma) for korrekt behandlingsjustering, da disse patienter er i risiko for salbutamol-overforbrug.

*Hypersensitivitet*

Øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner kan indtræde efter administration, idet der er set sjældne tilfælde af urticaria, angioødem, udslæt, bronkospasmer, orofaryngealt ødem og anafylaksi.

*Paradoksal bronkospasme*

Ligesom det er tilfældet med andre inhalationsbehandlinger, er der en risiko for inhalationsinduceret bronkokonstriktion eller paradoksale bronkospasmer. I så tilfælde vil patienten efter administrationen opleve en øjeblikkelig forværring af hvæsende vejrtrækning og åndenød. Dette skal omgående behandles med en anden lægemiddelform eller en anden hurtigvirkende bronkodilatator til inhalation. Ipratropiumbromid/salbutamol bør omgående seponeres, og patienten bør undersøges. Om nødvendigt iværksættes anden behandling.

*Øjenkomplikationer*

Der er også rapporteret om sjældne tilfælde af øjenkomplikationer, når forstøvet ipratropiumbromid (enten alene eller i kombination med en adrenerg beta 2-agonist) ved et uheld er kommet i kontakt med øjnene. Derfor skal patienterne instrueres i korrekt brug af ipratropiumbromid/salbutamol sammen med deres nebulisator og i at undgå at få opløsningen eller forstøvet opløsning i øjnene. For at undgå at lægemidlet utilsigtet kommer i kontakt med øjnene, er det mest hensigtsmæssigt at administrere den forstøvede suspension via et mundstykke frem for en ansigtsmaske.

Ovennævnte øjenkomplikationer kan omfatte mydriasis, sløret syn, øget intraokulært tryk, øjensmerter og snævervinkel glaukom (inklusive akut snævervinklet glaukom). Patienter med eventuel disposition for glaukom skal informeres specifikt om behovet for at beskytte øjnene. Hos disponerede patienter kan akut snævervinklet glaukom forebygges med midler mod glaukom.

Øjensmerter eller -gener, sløret syn, regnbuesyn eller farvede pletter i synsfeltet og røde øjne på grund af konjunktival injektion eller corneaødem kan være tegn på akut snævervinklet glaukom. Hvis der udvikles en kombination af disse symptomer, bør der indledes behandling med miotiske øjendråber, og patienten bør omgående tilses at en specialist.

*Systemisk virkning*

Ved følgende tilstande bør ipratropiumbromid/salbutamol kun anvendes efter en omhyggelig vurdering af fordelene i forhold til risiciene: utilstrækkeligt kontrolleret diabetes mellitus, nyligt myokardieinfarkt og/eller svær organisk hjerte- eller karsygdom, hyperthyreoidisme, fæokromocytom, prostatahypertrofi, blærehalsobstruktion og risiko for snævervinklet glaukom.

*Kardiovaskulære virkninger*

Der bør udvises forsigtighed, når ipratropiumbromid/salbutamol anvendes til patienter med hjertesygdom (svær hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom, arytmier). Der kan ses kardiovaskulære virkninger ved brug af sympatomimetika, herunder salbutamol. I data indhentet efter markedsføringen og i litteraturen er der evidens for sjældne tilfælde af myokardieiskæmi i forbindelse med korttidsvirkende beta-agonister såsom salbutamol.

Patienter med underliggende svær hjertesygdom (f.eks. iskæmisk hjertesygdom, arytmier eller svær hjerteinsufficiens), der får salbutamol for respiratorisk sygdom, skal instrueres i at søge læge, hvis de får brystsmerter eller andre symptomer på forværret hjertesygdom. Symptomer såsom dyspnø og brystsmerter bør vurderes omhyggeligt, da disse kan være af enten respiratorisk eller kardiel oprindelse.

*Hypokaliæmi*

Behandling med beta2-agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi. Der bør udvises særlig forsigtighed ved svær luftvejsobstruktion, idet denne virkning kan forstærkes af samtidig behandling med xanthinderivater, diuretika og steroider. Hypokaliæmi kan øge risikoen for arytmier hos patienter i behandling med digoxin. Derudover kan hypoksi forværre de virkninger, som hypokaliæmi har på hjerterytmen. I sådanne situationer anbefales det at monitorere serumkaliumniveauerne.

*Forstyrrelser i gastrointestinal mobilitet*

Patienter med cystisk fibrose kan være mere udsatte for forstyrrelser i den gastrointestinale motilitet, og derfor bør ipratropiumbromid, ligesom andre antikolinergika, anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter.

*Dental effekter*

Der er rapporter om karies ved brug af salbutamol. Særlig opmærksomhed på tandhygiejnen og regelmæssig tandkontrol anbefales, især hos børn.

*Laktatacidose*

Lactinsyreose er blevet rapporteret i forbindelse med høje terapeutiske doser af intravenøs og nebuliseret korttidsvirkende beta-agonistbehandling, hovedsageligt hos patienter, der behandles for akut forværring af bronchospasme ved alvorlig astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.8 og 4.9). Stigning i laktatniveau kan føre til dyspnø og kompensatorisk hyperventilation, som kan fejltolkes som et tegn på behandlingssvigt af astma og føre til uhensigtsmæssig intensivering af behandling med korttidsvirkende beta-agonister. Det anbefales derfor, at patienterne monitoreres med henblik på udvikling af forhøjet serumlaktat og deraf metabolisk acidose i disse tilfælde.

Ampullerne er klar til brug og skal ikke fortyndes. Visse typer af anordninger kræver dog en volumen over 2,5 ml. I så tilfælde føjes der saltvand til ipratropiumbromid/salbutamol for at opnå den påkrævede volumen.

Pædiatrisk population

Ipratropiumbromid/salbutamol bør ikke anvendes til børn (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af yderligere beta2-agonister, kortikosteroider, antikolinergika og xanthinderivater (f.eks. theophyllin) kan forstærke ipratropiumbromid/salbutamols virkning på luftvejsfunktionen og øge sværhedsgraden af bivirkninger. Der kan indtræde en potentielt alvorlig nedsættelse af virkningen ved samtidig administration af betablokkere, såsom propranolol, på grund af en negativ farmakodynamisk interaktion med salbutamolkomponenten.

Salbutamol bør administreres med forsigtighed til patienter, der er i behandling med monoaminooxidasehæmmere eller tricykliske antidepressiva, da effekten af adrenerge beta2-agonister kan blive forstærket.

Inhalation af anæstetika, som indeholder halogenerede kulbrinter, f.eks. halothan, trichlorethylen og enfluran, kan øge risikoen for kardiovaskulære bivirkninger af beta2-agonister, og disse bør derfor monitoreres tæt. Alternativt kan det overvejes at seponere ipratropiumbromid/salbutamol før kirurgiske indgreb.

Behandling med beta2-agonister kan resultere i potentielt alvorlig hypokaliæmi. Der bør udvises særlig forsigtighed ved svær luftvejsobstruktion, da denne effekt kan forstærkes ved samtidig behandling med xanthinderivater, diuretika og steroider. Der kan forekomme potentielt alvorlige arytmier ved samtidig administration af digoxin og ipratropiumbromid/salbutamol. Hypokaliæmi øger risikoen for interaktioner, og kaliumniveauerne bør kontrolleres regelmæssigt. Hypokaliæmi kan medføre øget risiko for arytmier hos patienter i behandling med digoxin.

Virkningen af andre antikolinergika kan blive forstærket.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke udført studier af ipratropiumbromid/salbutamols virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra samtidig anvendelse af ipratropiumbromid og salbutamol til gravide kvinder (i de tidlige stadier af graviditeten). I dyreforsøg er der set evidens for skadelige virkninger på fosteret ved meget høje dosisniveauer. Den potentielle risiko for et menneskefoster er ukendt. Ipratropiumbromid/salbutamol bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation, og der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder (særligt i første trimester).

*Salbutamol*

Erfaringen med brug af beta-agonister i den tidlige graviditet tyder på, at der ikke er nogen skadelige virkninger ved brug af de almindeligt anvendte doser ved inhalationsbehandling. Høje systemiske doser i slutningen af graviditeten kan forårsage vehæmning og beta2-specifikke reaktioner såsom takykardi og hypoglykæmi hos fostret/det nyfødte barn. Disse bivirkninger forventes ikke at indtræde ved inhalationsbehandling med de anbefalede doser i slutningen af graviditeten.

*Ipratropiumbromid*

Der foreligger ingen data vedrørende brug under graviditeten hos mennesker. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger i drægtighedsperioden. Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Salbutamol kan anvendes under amning. Det vides ikke i hvilket omfang, ipratropiumbromid udskilles i modermælken. Baseret på stoffets farmakokinetiske egenskaber er det dog usandsynligt, at der udskilles store mængder i mælken. En beslutning om, hvorvidt man skal fortsætte/afbryde amning eller fortsætte/afbryde behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol bør foretages under hensyntagen til fordelene ved amning til barnet og fordelene ved behandling med ipratropiumbromid/salbutamol til kvinden.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal dog informeres om, at de kan få bivirkninger som f.eks. svimmelhed, akkommodationsforstyrrelser, mydriasis og sløret syn under behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol. Hvis patienterne oplever ovennævnte bivirkninger, skal de undgå potentielt risikable aktiviteter, såsom at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Mange af de anførte bivirkninger kan henføres til de antikolinerge og beta-2-sympatomimetiske egenskaber for ipratropiumbromid/salbutamol. Som ved al inhalationsbehandling kan ipratropiumbromid/salbutamol vise symptomer på lokalirritation.

De anførte bivirkninger er set dels i kliniske studier dels fra lægemiddelovervågning efter markedsføring.

De mest almindelige bivirkninger set i kliniske studier var hovedpine, halsirritation, hoste, mundtørhed, forstyrrelser i den gastrointestinale motilitet (inklusive forstoppelse, diarré og opkastning), kvalme og svimmelhed.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret ud fra kliniske studier med 3488 patienter.

Bivirkninger er angivet i tabellen nedenfor i henhold til MedDRAs systemorganklasser og hyppigheder

Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 10/000 til < 1/000), meget sjælden (< 10/000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Symptom** | **Hyppighed** |
| Immunsystemet | **Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed**, angioødem i tunge, læber og ansigt. | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | **Hypokaliæmi**Laktatacidose (se punkt 4.4) | SjældenIkke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Mentale forstyrrelser | Sjælden |
|  | Nervøsitet | Ikke almindelig |
| Nervesystemet | HovedpineSvimmelhed, nervøsitet, tremor, vertigoSvedtendens | Ikke almindeligIkke almindeligSjælden |
| Øjne | Akkommodationsforstyrrelser, corneaødem, glaukom(1), øjensmerter(1) øget intraokulært tryk(1),mydriasis(1), sløret syn, konjunktival hyperæmi, visuel halo. |  Sjælden |
| Hjerte | Palpitationer, takykardi, øget systolisk blodtryk ArytmierHjertearytmi, atrieflimren, myokardieiskæmi (sepkt. 4.4)\*, supraventrikulær takykardi, forhøjet diastolisk blodtryk | Ikke almindeligSjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste, dysfoni, irritation i halsenBronkospasmer, paradoksale bronkospasmer(2) (dvs. inhalationsinducerede bronkospasmer), tørhed i halsen, laryngospasmer, faryngealt ødem. | Ikke almindeligSjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed, kvalmeGastrointestinale motilitetsforstyrrelser (f.eks. diarré, obstipation, opkastning), karies, mundødem, stomatitis, smagsforandringer | Almindelig Sjælden |
| Hud og subkutane væv | HudreaktionerHyperhidrose, udslæt, kløe, urticaria, angioødem | Ikke almindelig Sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelspasmer, muskelsvaghed, myalgi, muskelkramper og -svaghed, muskelspasmer | Sjælden |
| Nyrer og urinveje | Urinretention(3). | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni | Sjælden |

(1) Der er rapporteret om øjenkomplikationer, efter at forstøvet ipratropiumbromid som monoterapi eller sammen med adrenerg betabeta-2-agonist er kommet i øjnene.

 - se pkt. 4.4.

(2) som med anden inhalationsterapi kan paradoksalt bronkospasme forekomme med en øjeblikkelig stigning i hiven efter vejret og åndenød efter dosering. Paradoksal bronkospasme reagerer på en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator og bør behandles straks. Ipratropiumbromid/salbutamol bør seponeres straks, patienten skal vurderes, og alternativ behandling indledes om nødvendigt - se pkt. 4.4

(3) risikoen for urinretention kan øges hos patienter med tidligere forekommende
urinvejsobstruktion

Se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

De akutte virkninger af overdosering med ipratropiumbromid er milde og forbigående på grund af den lave systemiske absorption efter enten inhalation eller oral administration. Derfor vil eventuelle virkninger som følge af overdosering med størst sandsynlighed være relateret til salbutamolkomponenten. Patienter bør derfor monitoreres tæt for de potentielle bivirkninger ved overdosering af salbutamol.

Manifestationer på overdosering af salbutamol kan omfatte anginasmerter, hypertension, hypotension, øget pulstryk, palpitationer, hypokaliæmi, takykardi, arytmi, brystsmerter, tremor, blussen, rastløshed, kvalme, hyperglykæmi, metabolisk acidose, psykotiske reaktioner og svimmelhed. Der er også set metabolisk acidose ved overdosering af salbutamol.

Metabolisk acidose er også blevet observeret med overdosering af salbutamol, herunder laktatacidose, som er blevet rapporteret i forbindelse med høje terapeutiske doser samt overdosering af korttidsvirkende beta-agonister. Monitorering for forhøjet serumlaktat og som følge heraf metabolisk acidose (navnlig ved vedvarende takypnø eller forværring af takypnø på trods af, at andre tegn på bronkospasmer såsom hvæsen, er forsvundet) kan være indiceret i tilfælde af overdosis.

Behandling

Behandling med ipratropiumbromid/salbutamol bør seponeres. Syre-, base- og elektrolytmonitorering bør overvejes. Hypokaliæmi kan forekomme efter overdosering med salbutamol, og derfor bør serumkaliumniveauet monitoreres.

Den foretrukne modgift mod overdosering af salbutamol er en kardioselektiv betablokker, men der bør udvises forsigtighed i forbindelse med administration af disse lægemidler til patienter med bronkospasme i anamnesen. Hos disse patienter skal EKG-overvågning finde sted.

I tilfælde af særligt lavt blodtryk anbefales volumen substitution (f.eks. med plasma ekspansionsprodukter).

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Adrenergika i kombination med antikolinergika ved obstruktiv luftvejssygdom, ATC-kode: R03AL02.

*Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning*

Ipratropiumbromid er et antikolinergikum, der hæmmer vagusmedierede reflekser ved at antagonisere muskarinvirkningen af acetylcholin, transmittermidlet frigivet fra vagusnerven. Bronkodilatationen som følge af inhalation af ipratropiumbromid er primært lokal og lungespecifik og ikke af systemisk art.

Salbutamol er en adrenerg beta2-agonist med virkning på den glatte muskulatur i luftvejene, som dermed afslappes. Salbutamol afslapper al glat muskulatur fra luftrøret til de terminale bronkioler og beskytter mod bronkokonstriktion.

Ipratropiumbromid/salbutamol medfører samtidig afgivelse af ipratropiumbromid og salbutamolsulfat, hvilket tillader virkninger på både muskarine og beta2-adrenerge receptorer i lungerne. Dette giver øget bronkodilatation i forhold til de enkelte stoffer alene.

*Pædiatrisk population*

 Ipratropiumbromid/salbutamol har ikke været undersøgt i den pædiatriske population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ipratropium

*Absorption*

På baggrund af en kumulativ ekskretionsværdi (CRE0-24) på cirka 3-4 % vurderes den totale systemiske biotilgængelighed af inhalerede doser af ipratropiumbromid at ligge i området 7 til 9 %.

*Fordeling*

De kinetiske parametre, der beskriver fordelingen af ipratropiumbromid, blev beregnet ud fra plasmakoncentrationer efter intravenøs administration. Der ses et hurtigt bifasisk fald i plasmakoncentrationen.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state (Vdss) er cirka 176 l (≈ 2,4 l/kg). Lægemidlet har minimal (under 20 %) plasmaproteinbinding. Ligesom andre kvaternære ammoniumkomponenter forventes ipratropiumbromid ikke uden videre at krydse blodhjernebarrieren

*Metabolisme og elimination*

Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min og en renal clearance på 0,9 l/min. Efter administration via inhalation metaboliseres cirka 87 %-89 % af dosis formentligt primært i leveren via oxidering.

*Elimination*

Efter administration via inhalation elimineres cirka 3,2 % af lægemiddelrelateret radioaktivitet, dvs. moderstof og metabolitter, via urinen. Total radioaktivitet udskilt via fæces var 69,4% for denne administrationsvej. Eliminationshalveringstiden for lægemiddelrelateret radioaktivitet efter inhalation er 3,2 timer. De primære metabolitter i urinen bindes i ringe grad til muskarinreceptoren og skal anses som værende ineffektive.

Salbutamol

*Absorption*

Salbutamol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration, enten ad den inhalerede eller gastriske vej, og har en oral biotilgængelighed på ca. 50 %. De gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer af salbutamol på cirka 492 pg/ml indtræder inden for tre timer efter inhalation af ipratropium/salbutamol.

*Fordeling*

De kinetiske parametre blev beregnet på baggrund af plasmakoncentrationerne efter intravenøs administration. Det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vz) er cirka 5l (≈ 2,5 l/kg). Kun 8 % af lægemidlet bindes til plasmaproteiner. Salbutamol krydser blodhjernebarrieren, hvor det når koncentrationer på cirka 5 % af plasmakoncentrationen.

*Biostransformation og elimination*

Efter enkelt inhaleret administration udskilles cirka 27 % af den estimerede mundstykkedosis uforandret i urinen over 24 timer. Den gennemsnitlige terminale halveringstid er cirka 4 timer med en gennemsnitlig total clearance på 480 ml/min og en gennemsnitlig renal clearance på 291 ml/min.

Salbutamol metaboliseres til salbutamol 4'-O-sulphat via konjugering. R(-)enantiomeren af salbutamol (levosalbutamol) metaboliseres præferentielt og cleares derfor hurtigere fra kroppen end S(+)-enantiomeren. Efter intravenøs administration var udskillelsen via urinen komplet efter cirka 24 timer. Størstedelen af dosis blev udskilt som moderstoffet (64,2), og 12,0 % blev udskilt som sulfatkonjugat. Efter oral administration var udskillelsen af uforandret lægemiddel og sulfatkonjugat i urin hhv. 31,8 % og 48,2 % af dosis.

Absorptionskarakteristika for kombinationen ipratropiumbromid-salbutamolsulfat

Samtidig administration af ipratropiumbromid og salbutamolsulfat potentierer ikke den systemiske absorption af nogen af komponenterne, og derfor skyldes den additive aktivitet af ipratropiumbromid/salbutamol den kombinerede lokale virkning på lungerne efter inhalation.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Svovlsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter fjernelse af foliepakken: 3 måneder.

Efter åbning af ampullen: Anvendes straks. Eventuelt resterende indhold kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar ampullerne i den ydre pose eller karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampul af lavdensitetspolyethylen.

Hver ampul indeholder 2,5 ml farveløs inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

Fem plastampuller indpakkes i en trippellamineret pose (polyesterfilm/aluminiums-folie/polyethylenfilm), i karton.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 40, 60, 80 og 100 ampuller.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen.

Skal kasseres umiddelbart efter første brug.

Delvist brugte, åbnede eller beskadigede ampuller skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52977

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. november 2024