

14. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec", inhalationsvæske til nebulisator, opløsning**

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

32326

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 2,5 ml-enkeltdosisbeholder indeholder 0,5 mg ipratropiumbromid (som ipratropiumbromidmonohydrat) og 2,5 mg salbutamol (som salbutamolsulfat) svarende til 0,2 mg ipratropiumbromid og 1 mg salbutamol pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Klar, farveløs eller næsten farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" er indiceret til symptomatisk behandling af bronkospasme hos voksne og unge patienter over 12 år med kronisk obstruktiv lungesygdom, som har behov for behandling med både ipratropiumbromid og salbutamol.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Anbefalet dosis til voksne (herunder ældre) og unge patienter over 12 år:

1 enkeltdosisbeholder inhaleret via nebulisator tre-fire gange dagligt.

*Særlige patientgrupper*

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Ipratropiumbromid/salbutamol er ikke undersøgt hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens, og der skal derfor udvises forsigtighed ved administration hos disse patientgrupper.

*Pædiatrisk population*

Virkningen og sikkerheden ved ipratropiumbromid/salbutamol hos børn under 12 år er ikke klarlagt, og derfor er Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" ikke beregnet til brug hos denne patientgruppe.

Hvis det er nødvendigt at administrere højere doser end den anbefalede for at opnå god virkning, skal patientens generelle behandling gennemgås af en læge*.*

Administration

Til inhalation.

Ved brug af Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" følges disse fem enkle trin:

1. Nebulisatoren klargøres til brug i henhold til brugervejledningen fra fremstilleren.
2. Posen åbnes, og en enkeltdosisbeholder tages fra strimlen.
3. Toppen tages af ampullen.
4. Ampullens indhold tømmes ned i nebulisatorkammeret ved at klemme forsigtigt.
5. Patienten inhalerer den forstøvede opløsning gennem mundstykket/nebulisatormasken med rolige og regelmæssige åndedrag.

Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" kan administreres gennem en egnet nebulisator, f.eks. en jetnebulisator, når en enkeltdosisampul er åbnet og indholdet overført til nebulisatorkammeret. Brug af opløsningen til forstøvning er ikke begrænset til de givne eksempler, men kan også baseres på sundhedspersonens erfaring. For at få fuld vejledning i brug af nebulisatoren skal patienten opfordres til at læse indlægssedlen for den pågældende enhed omhyggeligt forud for inhalationen.

Karakteristikaene for frigivelse af aktivt stof er blevet undersøgt *in vitro* ved brug af en jetnebulisator:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nebulisator** | **Aktivt stof** | **Massemedian af den aerodynamiske diameter**  (mikrometer) | **Frigivelseshastighed for aktivt stof**  (mg/min) | **Total mængde frigivet aktivt stof**  (mg/2,5 ml) |
| Jetnebulisator\* | Salbutamol | 4,5 | 0,14 | 0,41 |
| Ipratropium | 4,3 | 0,03 | 0,08 |

\* En PARI LC PLUS-nebulisator blev anvendt i *in vitro*-undersøgelserne

Der er ingen tilgængelige oplysninger om mønstrene for pulmonal inhalation og deponering for de nebulisatorsystemer, der ikke er blevet undersøgt.

Brug af et andet ikketestet nebulisatorsystem kan ændre den pulmonale deponering af de aktive stoffer, hvilket kan ændre virkningen og sikkerheden ved produktet. I så fald kan det være nødvendigt at justere dosen.

Da Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" deponeres i lungerne via inhalation, er det vigtigt, at patienten instrueres i at inhalere lægemidlet gennem nebulisatorens mundstykke med rolige og regelmæssige åndedrag (se pkt. 4.4).

Behandlingen skal iværksættes og administreres under lægeligt tilsyn, f.eks. på et hospital. Behandling i hjemmet kan anbefales i ekstraordinære tilfælde hos erfarne patienter i samråd med en læge, hvis egnet behandling med et pulver eller en spray ikke kan lade sig gøre.

Enkeltdosisbeholderne indeholder ingen konserveringsmidler, og derfor er det vigtigt, at indholdet bruges med det samme efter åbning, og at der anvendes en ny beholder ved hver administration for at undgå mikrobiel kontaminering. Delvist brugte, åbne eller beskadigede enkeltdosisbeholdere skal bortskaffes.

**4.3 Kontraindikationer**

Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" er kontraindiceret hos:

* Patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.
* Patienter med takyarytmi.
* Patienter, der tidligere har udvist overfølsomhed over for ipratropiumbromid, salbutamolsulfat, atropin eller dets derivativer eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dyspnø

Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen eller det nærmeste hospital med det samme, hvis der opstår akut eller hurtigt forværret dyspnø (vejrtrækningsbesvær), eller hvis de oplever nedsat reaktion på behandlingen. Dette kan være tegn på forværring af patientens kroniske obstruktive lungesygdom, og anden behandling kan være påkrævet.

Overfølsomhed

Der kan forekomme øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration af ipratropiumbromid/salbutamol baseret på sjældne tilfælde af urticaria, angioødem, udslæt, bronkospasme og hævelse i svælget.

Paradoksal bronkospasme

Ligesom andre inhalerede lægemidler kan ipratropiumbromid/salbutamol forårsage paradoksal bronkospasme, der kan være livstruende. Hvis der forekommer paradoksal bronkospasme, skal ipratropiumbromid/salbutamol seponeres øjeblikkeligt, og patienten skal undersøges og have en anden behandling.

Øjenproblemer

Der er rapporteret om øjenproblemer (dvs. mydriasis, sløret syn, øget tryk i øjet, snævervinklet glaukom og øjensmerter) i tilfælde, hvor en aerosol med ipratropiumbromid alene eller i kombination med en beta-2-agonist er kommet i kontakt med øjnene.

Smerter eller ubehag i øjnene, sløret syn, røde øjne med tendens til at se lysringe eller farvede pletter som følge af kongestion i konjunktiva eller ødem i cornea kan være tegn på akut snævervinklet glaukom. Hvis et eller flere af disse symptomer forekommer, skal patienten behandles med miotiske øjendråber og tilses af en speciallæge med det samme.

Patienterne skal instrueres i korrekt anvendelse af ipratropiumbromid/salbutamol og have at vide, at de skal undgå, at opløsningen eller tågen kommer ind i øjnene. Dette er særligt vigtigt hos patienter, der kan være prædisponeret for glaukom. Disse patienter skal have specifikt at vide, at de skal beskytte deres øjne.

For at undgå at få dette lægemiddel i øjnene skal den forstøvede ipratropium­bromid/salbutamol-opløsning til inhalation inhaleres ved hjælp af et mundstykke. Hvis et mundstykke ikke er tilgængeligt, og der i stedet skal anvendes en nebulisatormaske, skal masken passe til patienten.

Systemiske bivirkninger

Ved følgende tilstande må ipratropiumbromid/salbutamol kun anvendes efter omhyggelig analyse af benefit/risk-forholdet: nyligt myokardieinfarkt og/eller svær organisk hjerte-kar-sygdom, fæokromocytom, prostatahypertrofi, blærehalsobstruktion, hypertyreose, risiko for snævervinklet glaukom, tarmobstruktion eller utilstrækkeligt kontrolleret diabetes mellitus.

Det anbefales at overvåge blodsukkeret i starten ved behandling af patienter med diabetes på grund af den øgede risiko for hyperglykæmi.

Laktacidose

Der er rapporteret om laktacidose i forbindelse med høje terapeutiske doser af intravenøse og forstøvede korttidsvirkende beta-2-agonister, og det har hovedsagelig været hos patienter i behandling for akut forværring af bronkospasme ved svær astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.8 og 4.9). Forhøjet laktatniveau kan føre til dyspnø og kompensatorisk hyperventilation, hvilket kan fejlfortolkes som et tegn på svigt af astmabehandling og føre til en uhensigtsmæssig intensivering af behandlingen med korttidsvirkende beta-2-agonister. Det anbefales derfor, at patienterne overvåges for udvikling af forhøjet serumlaktat og deraf følgende metabolisk acidose.

Kardiovaskulære bivirkninger

Kardiovaskulære bivirkninger kan ses ved sympatomimetiske lægemidler, herunder ipratropiumbromid/salbutamol. I henhold til data efter markedsføringen og offentliggjort litteratur er der en vis evidens for, at der i sjældne tilfælde kan forekomme myokardieiskæmi ved brug af salbutamol. Patienter med underliggende svær hjertesygdom (f.eks. iskæmisk hjertesygdom, arytmi eller svær hjerteinsufficiens), der tager salbutamol mod respiratorisk sygdom, skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis de oplever brystsmerter eller andre symptomer på forværring af hjertesygdom. Man skal være særligt opmærksom ved vurdering af symptomer som f.eks. dyspnø og brystsmerter, da disse symptomer kan have enten luftvejs- eller hjerterelateret oprindelse.

Hypokaliæmi

Beta-2-agonister kan forårsage potentielt svær hypokaliæmi, hvilket kan være alvorligt, især ved samtidig hypoksi (se pkt. 4.5). Desuden kan hypoksi forstærke hypokaliæmiens indvirkning på hjerterytmen (navnlig hos patienter, der får digoxin). I disse tilfælde anbefales det at overvåge kaliumniveauet i serum.

Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser

Patienter med cystisk fibrose kan være mere tilbøjelige til at opleve gastrointestinale motilitetsforstyrrelser, og derfor skal ipratropiumbromid ligesom andre antikolinergika anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Karies

Ved mundtørhed er det vigtigt at have en god mundhygiejne på grund af den øgede risiko for karies.

Interferens med laboratorieprøver og andre diagnostiske foranstaltninger

Anvendelse af ipratropiumbromid/salbutamol kan i test for stofmisbrug medføre positive resultater, hvad angår salbutamol.

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

Længerevarende samtidig administration af ipratropiumbromid/salbutamol og andre antikolinerge lægemidler er ikke undersøgt. Langvarig samtidig administration af ipratropiumbromid/salbutamol og andre antikolinerge lægemidler anbefales derfor ikke.

Samtidig brug af kortikosteroider (f.eks. prednisolon), beta-2-agonister (f.eks. fenoterol), antikolinergika (f.eks. tiotropium) og xanthin-derivater (f.eks. theophyllin eller aminophyllin) kan muligvis forstærke virkningen af ipratropiumbromid/salbutamol på luftvejsfunktionen og øge sværhedsgraden af bivirkninger.

Behandling med ipratropiumbromid/salbutamol kan medføre hypokaliæmi (se pkt. 4.4). Denne effekt kan muligvis forstærkes ved samtidig behandling med xanthiner, steroider og diuretika. Der skal tages særligt hensyn til dette ved behandling af patienter med svær luftvejsobstruktion*.*

En potentielt alvorlig reduktion af den bronkodilaterende virkning kan muligvis ses ved samtidig administration af betablokkere, f.eks. propranolol.

Adrenerge beta-2-agonister skal administreres med forsigtighed til patienter, der behandles med monoaminooxidasehæmmere (f.eks. phenelzin) eller tricykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin), da virkningen af adrenerge beta-2-agonister muligvis kan blive forstærket.

Inhalation af anæstetika med halogenerede kulbrinter som f.eks. halotan, trichloroethylen og enfluran kan muligvis øge følsomheden over for beta-2-agonisters kardiovaskulære virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ipratropiumbromid og salbutamol til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ipratropiumbromid/salbutamol bør ikke bruges under graviditet, medmindre fordelene opvejer de potentielle risici for fosteret. Ved graviditetens afslutning skal der tages hensyn til den hæmmende effekt af ipratropiumbromid/salbutamol på livmoderens sammentrækninger.

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger om, hvorvidt ipratropiumbromid og salbutamol udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal udvises forsigtighed ved ordination til ammende mødre. Det skal besluttes, om amning eller behandling med ipratropiumbromid/salbutamol skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af salbutamol og ipratropiumbromid på fertiliteten hos mennesker, hverken for en kombination af de to aktive stoffer eller for stofferne hver for sig.

Non-kliniske undersøgelser af ipratropiumbromid og salbutamol har ikke vist nogen uønsket virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal imidlertid have at vide, at de kan opleve bivirkninger som f.eks. svimmelhed, akkommodationsforstyrrelse, mydriasis og sløret syn under behandling med ipratropiumbromid/salbutamol. Hvis patienterne oplever ovennævnte bivirkninger, skal de undgå potentielt farlige gøremål såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Mange af de anførte bivirkninger kan tilskrives lægemidlets antikolinerge og beta-2-sympatomimetiske egenskaber. Ligesom alle andre inhalationsbehandlinger kan ipratropiumbromid/salbutamol give symptomer på lokal irritation. Nedenstående liste over bivirkninger er udarbejdet på grundlag af data fra kliniske forsøg og lægemiddel­overvågningsdata efter godkendelse af lægemidlet.

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret i kliniske forsøg, er hovedpine, irritation i svælget, hoste, mundtørhed, gastrointestinale motilitetsforstyrrelser (herunder forstoppelse, diarré og opkastning), kvalme og svimmelhed.

Bivirkningerne er anført i tabellen nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen.

Hyppigheden defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Immunsystemet | Anafylaktisk reaktion | Sjælden |
| Overfølsomhed | Sjælden |
| Angioødem med hævelse af tunge, læber og ansigt | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi | Sjælden |
| Laktacidose (se pkt. 4.4) | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Nervøsitet | Ikke almindelig |
| Mental forstyrrelse | Sjælden |
| Nervesystemet | Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| Tremor | Ikke almindelig |
| Øjne | Akkommodationsforstyrrelse | Sjælden |
| Ødem i cornea | Sjælden |
| Glaukom | Sjælden |
| Øjensmerter | Sjælden |
| Øget tryk i øjet | Sjælden |
| Mydriasis | Sjælden |
| Sløret syn | Sjælden |
| Konjunktival hyperæmi | Sjælden |
| Lysringe i synsfeltet | Sjælden |
| Hjerte | Palpitationer | Ikke almindelig |
| Takykardi | Ikke almindelig |
| Arytmi | Sjælden |
| Atrieflimren | Sjælden |
| Myokardieiskæmi | Sjælden |
| Supraventrikulær takykardi | Sjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Ikke almindelig |
| Dysfoni | Ikke almindelig |
| Irritation i svælget | Ikke almindelig |
| Bronkospasme | Sjælden |
| Paradoksal bronkospasme | Sjælden |
| Tør hals | Sjælden |
| Laryngospasme | Sjælden |
| Ødem i svælget | Sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Ikke almindelig |
| Kvalme | Ikke almindelig |
| Gastrointestinale motilitetsforstyrrelser | Sjælden |
| Diarré | Sjælden |
| Forstoppelse | Sjælden |
| Opkastning | Sjælden |
| Ødem i munden | Sjælden |
| Stomatitis | Sjælden |
| Hud og subkutane væv | Hudreaktioner | Ikke almindelig |
| Hyperhidrose | Sjælden |
| Udslæt | Sjælden |
| Urticaria | Sjælden |
| Pruritus | Sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelspasmer | Sjælden |
| Muskelsvaghed | Sjælden |
| Myalgi | Sjælden |
| Nyrer og urinveje | Urinretention | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni | Sjælden |
| Undersøgelser | Forhøjet systolisk blodtryk | Ikke almindelig |
| Lavt diastolisk blodtryk | Sjælden |

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**

De akutte bivirkninger ved overdosering af ipratropiumbromid (f.eks. mundtørhed og akkommodationsforstyrrelser) er milde og forbigående.

Eventuelle bivirkninger ved overdosering vil derfor typisk være relateret til salbutamol-komponenten.

Tegnene på overdosering af salbutamol skyldes adrenerg beta-2-overstimulation og kan omfatte takykardi, anginasmerter, hypertension, palpitationer, tremor, hypokaliæmi, hypotension, øget pulstrykforskel, arytmier og flushing.

Der er også set metabolisk acidose ved overdosering af salbutamol, herunder laktacidose, der er indberettet ved høje terapeutiske doser samt ved overdosering af korttidsvirkende beta-2-agonister. Ved overdosering kan det være indiceret at overvåge for forhøjet serumlaktat og deraf følgende metabolisk acidose (navnlig hvis der ses persistens eller forværring af takypnø på trods af ophør af andre tegn på bronkospasme som f.eks. hvæsen).

Behandling

Behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol skal seponeres. Det bør overvejes at overvåge syre/base-balance og elektrolytter. Der kan forekomme hypokaliæmi efter overdosering af salbutamol, og derfor skal kaliumniveauet i serum overvåges.

Den foretrukne antidot ved overdosering af salbutamol er en kardioselektiv betablokker, idet der dog skal udvises forsigtighed ved administration af disse lægemidler hos patienter med tidligere bronkospasme.

Disse patienter skal ekg-monitoreres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Adrenergica komb m anticholinergica, inkl. 3-stof komb m corticosteroider, ATC-kode: R03AL02.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Ipratropiumbromid har antikolinerge (parasympatolytiske) egenskaber. I non-kliniske forsøg er det observeret, at ipratropiumbromid hæmmer vagalt medierede reflekser ved at modvirke effekten af acetylkolin, som er det transmitterstof, der udløses fra vagusnerven. Antikolinergika hæmmer den stigning i intracellulært Ca2+, der forårsages af acetylkolins indvirkning på de muskarine receptorer i bronkiernes glatte muskulatur. Frigivelsen af Ca2+ medieres via et "second messenger"-system, der består af IP3 (inositoltrifosfat) og DAG (diacylglycerol).

Salbutamol er et beta-2-adrenergikum, der har afslappende virkning på luftvejenes glatte muskulatur. Salbutamol har afslappende virkning på al glat muskulatur fra trachea til de terminale bronkioler og beskytter mod bronkokonstriktion.

Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" frigiver ipratropiumbromid og salbutamolsulfat samtidigt, hvorved der opnås effekt på både de muskarine og de adrenerge beta-2-receptorer i lungerne, så der sikres en større bronkodilatation end ved det enkelte stof hver for sig.

Pædiatrisk population

Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec" er ikke undersøgt i den pædiatriske population (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den del af dosen, der deponeres i lungerne, kommer hurtigt ud i kredsløbet (inden for få minutter). Den del af dosen, der deponeres i svælget, synkes langsomt og passerer gennem fordøjelseskanalen. Den systemiske eksponering er derfor en funktion af både den orale biotilgængelighed og biotilgængeligheden via lungerne.

*Ipratropium*

Absorption

Den kumulative udskillelse gennem nyrerne (0-24 timer) af ipratropium (moderstoffet) skønnes at være 46 % efter en intravenøst administreret dosis, under 1 % af en oral dosis og ca. 3-13 % af en inhaleret dosis. Baseret på disse data skønnes den samlede systemiske biotilgængelighed af orale og inhalerede doser af ipratropiumbromid at være hhv. 2 % og 7-28 %. Den orale andel af ipratropium-dosen har således ikke stor betydning for den systemiske eksponering.

Fordeling

De kinetiske parametre til beskrivelse af ipratropiumbromids fordeling er beregnet ud fra plasmakoncentrationen efter intravenøs administration. Der ses et hurtigt bifasisk fald i plasmakoncentrationen.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state (Vdss) er ca. 176 l (≈ 2,4 l/kg). Det aktive stof er minimalt (under 20 %) bundet til plasmaproteiner. Non-kliniske data viser, at den kvaternære amin ipratropium ikke passerer blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

Efter intravenøs administration metaboliseres ca. 60 % af dosen, størstedelen formodentlig via oxidering i leveren. Hovedmetabolitterne, der udskilles via urinen, binder i ringe grad til de muskarine receptorer og anses som uden virkning.

Elimination

Halveringstiden i den terminale eliminationsfase er ca. 1,6 timer. Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min og en renal clearance på 0,9 l/min. I en ligevægtsundersøgelse af udskillelsen (6 dage) var den lægemiddelrelaterede radioaktivitet (herunder moderstoffet og alle metabolitter) 72,1 % efter intravenøs administration, 9,3 % efter oral administration og 3,2 % efter inhalation.

Den samlede radioaktivitet udskilt via fæces var 6,3 % efter intravenøs administration, 88,5 % efter oral administration og 69,4 % efter inhalation. Den primære udskillelsesvej for den lægemiddelrelaterede radioaktivitet efter intravenøs administration var via nyrerne. Halveringstiden for eliminering af den lægemiddelrelaterede radioaktivitet (moderstof og metabolitter) efter inhalation er 3,6 timer.

*Salbutamol*

Absorption og distribution

Salbutamol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter inhalation eller oral administration og har en oral biotilgængelighed på ca. 50 %. Der ses en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af salbutamol på 492 pg/ml inden for tre timer efter inhalation af ipratropiumbromid/salbutamol inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

De farmakokinetiske parametre er beregnet ud fra plasmakoncentrationen efter intravenøs administration. Det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vz) er ca. 156 l (≈ 2,5 l/kg). Kun 8 % af det aktive stof er bundet til plasmaproteiner. I non-kliniske forsøg er ca. 5 % af plasmaniveauet af salbutamol fundet i hjernen. Denne mængde repræsenterer dog formodentlig stoffets fordeling i hjernens ekstracellulære væske.

Biotransformation og elimination

Efter én inhalation udskilles ca. 27 % af den skønnede mundstykkedosis uomdannet i urinen inden for 24 timer. Den gennemsnitlige terminale halveringstid er ca. 4 timer med en gennemsnitlig total clearance på 480 ml/min og en gennemsnitlig renal clearance på 291 ml/min.

Salbutamol metaboliseres ved konjugering til salbutamol 4'-O-sulfat. Salbutamols R(-)-enantiomer (levosalbutamol) metaboliseres præferentielt og elimineres derfor hurtigere fra kroppen end S(+)-enantiomeren. Efter intravenøs administration var udskillelsen gennem urinen afviklet efter ca. 24 timer. Størstedelen af dosen blev udskilt som moderstof (64,2 %), og 12 % blev udskilt som sulfatkonjugat. Efter oral administration var udskillelsen gennem urinen af uomdannet aktivt stof og sulfatkonjugat hhv. 31,8 % og 48,2 % af dosen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Både ipratropiumbromid og salbutamolsulfat er testet omhyggeligt i dyremodeller, og der er ikke observeret nogen klinisk relevante sikkerhedsproblemer ved doser med relevans for Ipratropiumbromid/Salbutamol "Neutec".

I dyreforsøg er der ikke set nogen embryotoksiske eller teratogene virkninger ved ipratropiumbromid efter inhalation eller intranasal administration ved langt højere doser end de anbefalede.

Dyreforsøg med ikkeinhaleret salbutamolsulfat viste ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger på den embryoføtale udvikling, forudsat at den anbefalede inhalerede maksimumdosis til mennesker ikke blev overskredet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre 1 N (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar enkeltdosisbeholderne i den ydre pose og æsken for at beskytte mod lys og fugt.

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholdere af polyethylen, der indeholder 2,5 ml opløsning.

Fem enkeltdosisbeholdere af polyethylen er beskyttet af en lamineret tripelpose (polyesterfilm/alufolie/polyethylenfilm) og pakket i en æske.

Pakningsstørrelser på 10, 20, 40, 60, 80 eller 100 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Indholdet skal anvendes straks efter åbning af enkeltdosisbeholderen.

Delvist brugte, åbne eller beskadigede enkeltdosisbeholdere skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neutec Inhaler Ireland Limited

22 Northumberland Road, Ballsbridge

Dublin 4, Co. Dublin

D04 ED73

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65466

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-