

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ipsalvio 0,5 mg/2,5 mg inhalacijska raztopina za nebulator

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula z 2,5 ml raztopine vsebuje 3,0125 mg salbutamolijevega sulfata, kar ustreza 2,5 mg salbutamola, ter 0,522 mg ipratropijevega bromid monohidrata, kar ustreza 0,5 mg ipratropijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina za nebulator

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ipsalvio 0,5 mg/2,5 mg inhalacijska raztopina za nebulator je indicirano za zdravljenje reverzibilnega bronhospazma, povezanega z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi, pri odraslih bolnikih, ki potrebujejo več kot en bronhodilatator.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle (vključno s starejšimi bolniki) je:

Zdravljenje akutnih napadov:

Ena enoodmerna ampula je pogosto dovolj za hitro olajšanje simptomov.

V hudih primerih, če napad po eni ampuli z enkratnim odmerkom ne mine, je lahko potrebna uporaba dodatne enoodmerne ampule. V takšnih primerih naj se bolnik takoj obrne na svojega zdravnika ali najbližjo bolnišnico.

Vzdrževalno zdravljenje:

Ena enoodmerna ampula tri- do štirikrat na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ipsalvio pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

Ni dovolj informacij glede uporabe zdravila Ipsalvio pri otrocih, zato to zdravilo ni indicirano za pediatrično populacijo.

Okvara ledvic in jeter

Zdravilo Ipsalvio ni bilo preučevano pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic, zato ga je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru akutne dispneje ali hitrega poslabšanja dispneje nemudoma posvetujejo z zdravnikom ali obrnejo na najbližjo bolnišnico, če dodatne inhalacije zdravila Ipsalvio ne zagotovijo zadostnega izboljšanja.

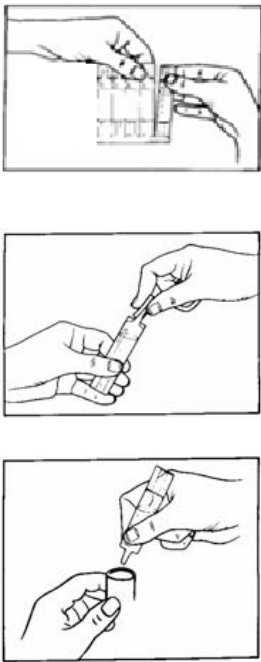
Način uporabe

Zdravilo Ipsalvio se lahko uporablja s kompresorskimi nebulatorji, ki delujejo s stisnjenim zrakom ali stisnjenim kisikom (optimalni pretok: 6–8 litrov na minuto).

Enoodmerne ampule so namenjene samo za inhalacijo z ustreznimi nebulatorji in se ne smejo dajati peroralno ali parenteralno.

Vsebine enoodmernih ampul za nebulizacijo ni potrebno redčiti.

Priporočljivo je, da se zdravila Ipsalvio ne uporabljata skupaj z drugimi zdravili v istem nebulatorju.

	1. Pripravite nebulator za polnjenje v skladu z navodili proizvajalca ali zdravnika. 2. Odprite aluminijasto vrečko in iz traku s 5 enoodmernimi ampulami odstranite eno enoodmerno ampulo. 3. Enoodmerno ampulo odprite tako, da njen vrh čvrsto zavrtite. 4. Celotno vsebino enoodmerne ampule iztisnite v rezervoar nebulatorja. 5. Pritrdite nebulator in ga uporabite v skladu z navodili. 6. Po uporabi zavrzite preostalo raztopino v rezervoarju in očistite nebulator v skladu z navodili proizvajalca.
--	--

Pomembno je, da se bolnika pouči, naj zdravilo inhalira skozi ustnik nebulatorja z mirnimi in enakomernimi vdihmi.

Pomembno je, da se enoodmerni vsebniki uporabijo takoj po odprtju in da se za vsako uporabo uporabi nov vsebnik, da se prepreči mikrobna kontaminacija. Delno uporabljene, odprte ali poškodovane enoodmerne vsebnike je treba zavreči.

Podatkov o pljučni inhalaciji in vzorcih odlaganja v pljučih pri različnih sistemih nebulatorjev ni na voljo.

Uporaba alternativnega, nepreizkušenega sistema nebulatorja lahko spremeni odlaganje učinkovin v pljučih, kar lahko posledično vpliva na učinkovitost in varnost zdravila, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, na atropin ali njegove derivate, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Ipsalvio ne smejo uporabljati bolniki z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo ali tahiaritmijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Ipsalvio se lahko pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije, kar potrjujejo redki primeri urtikarije, angioedema, izpuščaja, bronhospazma in orofaringealnega edema.

Težave z očmi

Poročali so o posameznih primerih očesnih zapletov (npr. midriaza, zvišan intraokularni tlak, glavkom z ozkim zakotjem, bolečina v očeh), kadar aerosoliziran ipratropijev bromid sam ali v kombinaciji z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 pride v stik z očmi.

Znaki akutnega glavkoma z ozkim zakotjem lahko vključujejo bolečino ali nelagodje v očeh, zamegljen vid, kolobarje ali barvne slike, povezane z »rdečim očesom« zaradi kongestije veznice in edema roženice.

Če se razvije katera koli kombinacija teh simptomov, je treba začeti zdravljenje z miotičnimi kapljicami in se takoj posvetovati s specialistom.

Bolnike je treba poučiti o pravilni uporabi zdravila Ipsalvio. Sprejeti je treba previdnostne ukrepe, da raztopina ali aerosol ne pride v stik z očmi. Bolnike, nagnjene h glavkomu, je treba posebej opozoriti, naj zaščitijo oči.

Priporočljivo je, da se raztopina zdravila Ipsalvio uporablja z ustnikom. Če to ni mogoče in se uporablja maska za nebulator, se mora le-ta ustrezno prilagoditi.

Sistemiški učinki

V naslednjih stanjih se sme zdravilo Ipsalvio uporabljati le po skrbni presoji razmerja med koristjo in tveganjem, zlasti pri uporabi odmerkov, ki so večji od priporočenih: slabo urejen diabetes mellitus, nedavni miokardni infarkt, hude organske bolezni srca ali ožilja, hipertiroidizem, feokromocitom, tveganje za glavkom z ozkim zakotjem, hipertrofija prostate ali obstrukcija vratu sečnega mehurja.

Učinki na srce in ožilje

Med uporabo simpatikomimetičnih zdravil, vključno z zdravilom Ipsalvio, se lahko pojavijo učinki na srce in ožilje. Postmarketinški podatki in objavljena literatura obsegajo nekaj dokazov o redkih primerih ishemije miokarda, povezane s salbutamolom. Bolnikom s hudo osnovno boleznijo srca (npr. ishemično boleznijo srca, tahiaritmijo ali hudim srčnim popuščanjem), ki dobivajo salbutamol zaradi bolezni dihal, je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v prsih ali drugi simptomi slabšanja bolezni srca.

Pozornost je treba nameniti ovrednotenju simptomov, kakršna sta npr. dispneja in bolečine v prsih, ker so lahko dihalnega ali srčnega izvora.

Hipokaliemija

Kot posledica zdravljenja z agonisti beta-2 se lahko pojavi potencialno huda hipokaliemija. Poleg tega lahko hipoksija okrepi učinke hipokaliemije na srčni ritem. V takih primerih je priporočljivo spremljanje ravni kalija v serumu.

Motnje gibljivosti prebavil

Bolniki s cistično fibrozo so lahko bolj dovzetni za motnje gibljivosti prebavil. Zato je treba ipratropijev bromid, tako kot druge antiholinergike, pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Dispneja

Bolnike je treba opozoriti, naj se v primeru akutne ali hitro napredujoče dispneje (težav z dihanjem) ali če se zmanjša odziv na zdravljenje, takoj posvetujejo z zdravnikom ali obrnejo na najbližjo bolnišnico. To je lahko znak poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni in lahko zahteva dodatno zdravljenje.

Laktacidoza

O laktacidozi so poročali v povezavi z visokimi odmerki kratkodelujočih beta-agonistov, apliciranih intravensko ali z nebulizacijo, predvsem pri bolnikih, zdravljenih zaradi akutnega poslabšanja hude astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Povišane ravni laktata lahko povzročijo dispnejo in kompenzacijsko hiperventilacijo, kar se lahko napačno razlaga kot znak neuspešnega zdravljenja astme in vodi v neustrezno stopnjevanje zdravljenja s kratkodelujočimi beta-agonisti. Zato je priporočljivo spremljati bolnike glede razvoja povišanih ravni laktata v serumu in posledične presnovne acidoze.

Če so za nadzor simptomov potrebni večji odmerki zdravila Ipsalvio, kot so priporočeni, mora zdravnik ponovno oceniti bolnikov načrt zdravljenja.

Paradokсни bronhospazem

Kot pri drugih inhalacijskih zdravilih obstaja tveganje za bronhokonstrikcijo, povzročeno z inhalacijo, ali paradokсни bronhospazem. Če do tega pride, se pri bolniku takoj po odmerjanju pojavi povečano piskajoče dihanje in zadihanost, kar je treba nemudoma zdraviti z drugo obliko ali drugim hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem. Uporabo ipratropijevega bromida/salbutamola je treba takoj prekiniti, bolnika oceniti in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dolgotrajna sočasna uporaba ipratropijevega bromida/salbutamola z drugimi antiholinergičnimi zdravili ni bila raziskana. Zato dolgotrajna sočasna uporaba ipratropijevega bromida/salbutamola z drugimi antiholinergičnimi zdravili ni priporočljiva.

Sočasna uporaba kortikosteroidov, ksantinskih derivatov ter drugih beta-adrenergičnih in antiholinergičnih zdravil lahko okrepi učinek ipratropija/salbutamola in poveča resnost neželenih učinkov.

Hipokaliemija, povzročena z beta-agonisti, se lahko poslabša ob sočasnem zdravljenju s ksantinskimi derivati, glukokortikosteroidi in diuretiki. To je treba posebej upoštevati pri bolnikih s hudo obstrukcijo dihalnih poti.

Hipokaliemija lahko poveča dovzetnost za aritmije pri bolnikih, ki prejemajo digoksin. V takih primerih je priporočljivo spremljanje ravni kalija v serumu.

Med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko pride do potencialno hudega zmanjšanja bronhodilatacijskega učinka.

Agoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce monoaminooksidaz ali triciklične antidepresive, saj se lahko učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta poveča.

Inhalacija halogeniranih ogljikovodikovih anestetikov, kot so halotan, trikloroetilen in enfluran, lahko poveča dovzetnost za srčno-žilne učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Tveganje za hiperglikemijo je povečano pri sočasni uporabi ipratropija/salbutamola s kortikosteroidi.

Učinek drugih antiholinergičnih zdravil se lahko poveča.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O sočasni uporabi ipratropijevega bromida in salbutamola pri nosečnicah (v zgodnjih fazah nosečnosti) ni na voljo zadostnih podatkov. V študijah na živalih so pri zelo visokih odmerkih opazili nekatere škodljive učinke na plod. Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Ipsalvio se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno, pri predpisovanju nosečnicam (zlasti v prvem trimesečju) pa je potrebna previdnost.

Salbutamol

Izkušnje z uporabo agonistov adrenergičnih receptorjev beta v zgodnji nosečnosti kažejo, da pri odmerkih, ki se običajno uporabljajo pri inhalacijskem zdravljenju, ni škodljivih učinkov. Visoki sistemski odmerki ob koncu nosečnosti lahko zavirajo kontrakcije maternice in lahko povzročijo pojav beta2-specifičnih reakcij pri plodu/novorojenčku, kot sta tahikardija in hipoglikemija. Pri inhalacijskem zdravljenju v priporočenih odmerkih teh neželenih učinkov ob koncu nosečnosti ni pričakovati.

Ipratropijev bromid

Podatkov o uporabi pri ljudeh med nosečnostjo ni. Eksperimentalne študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov med nosečnostjo. Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Salbutamol se lahko uporablja med dojenjem. Ni znano, v kolikšni meri se ipratropijev bromid izloča v materino mleko. Zaradi njegovih farmakokinetičnih lastnosti je malo verjetno, da bi se v materino mleko izločal v večjih količinah.

Zato se lahko ipratropijev bromid/salbutamol uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Ipsalvio na plodnost pri ljudeh niso izvedli. Predklinične študije z ipratropijevim bromidom in salbutamolom niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Toda bolnike je treba poučiti, da se med zdravljenjem z zdravilom Ipsalvio lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, motnja očesne akomodacije, midriaza in zamegljen vid in jim je treba svetovati, da morajo biti pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji previdni. Če imajo bolniki navedene neželene učinke, se morajo izogibati opravi, ki so lahko nevarna, na primer vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Številne opisane neželene učinke je mogoče pripisati antiholinergičnim in beta-2 simpatikomimetičnim lastnostim zdravila Ipsalvio. Tako kot vsa inhalacijska zdravila lahko tudi zdravilo Ipsalvio povzroči simptome lokalnega draženja. Neželeni učinki so bili ugotovljeni na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj in dejavnosti farmakovigilance po pridobitvi dovoljenja za promet.

Najpogostejše poročani neželeni učinki v kliničnih preskušanjih so bili glavobol, draženje žrela, kašelj, suha usta, motnje gibljivosti prebavil (vključno z zaprtjem, drisko in bruhanjem), navzea in omotica. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po padajočem vrstnem redu klinične pomembnosti in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema:	anafilaktična reakcija	redki*
	preobčutljivost	redki*
Presnovne in prehranske motnje:	hipokaliemija	redki*
	laktacidoza (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost

Psihiatrične motnje:	nervoza	občasni
	duševna motnja	redki*
Bolezni živčevja:	glavobol	občasni
	tremor	občasni
	omotica	občasni
Očesne bolezni:	motnja akomodacije	redki
	edem roženice	redki
	glavkom	redki*
	zvišan intraokularni tlak	redki*
	midriaza	redki*
	zamegljen vid	redki*
	bolečina v očeh	redki*
	hiperemija veznice	redki*
	vidni kolobarji	redki*
Srčne bolezni:	palpitacije	občasni
	tahikardija	občasni
	aritmija	redki
	atrijska fibrilacija	redki
	supraventrikularna tahikardija	redki*
	miokardna ishemija	redki*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	kašelj	občasni
	disfonija	občasni
	suho žrelo	redki
	bronhospazem	redki*
	paradoksni bronhospazem	redki*
	laringospazem	redki*
	edem žrela	redki*
Bolezni prebavil:	suha usta	občasni
	navzea	občasni
	draženje žrela	občasni
	driska	redki
	bruhanje	redki
	zaprtje	redki
	motnja gibljivosti prebavil	redki
	edem ustne votline	redki
	zobna gniloba	redki
	stomatitis	redki
	spremembe okusa	občasni

Bolezni kože in podkožja:	Kožne reakcije, kot so:	
	- eritem kože	redki
	- srbenje	redki
	- urtikarija	redki *
	angioedem	redki *
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	hiperhidroza	redki *
	mišični krči	redki
	mišična oslabeledost	redki *
Bolezni sečil:	mialgija	redki *
	zastajanje urina	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	astenija	redki
Preiskave:	zvišan sistolični krvni tlak	občasni
	znižan diastolični krvni tlak	redki *

* Neželeni učinki niso bili opaženi v nobenem izmed izbranih kliničnih preskušanj ipratropijevega bromida/salbutamol sulfata. Nadomestna pogostnost je bila ocenjena v skladu s smernico EU o Povzetku glavnih značilnosti zdravila ($3/3488 = 0,00086$, ki se nanaša na "redki").

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Učinki prevelikega odmerjanja so pričakovano predvsem povezani s salbutamolom.

Pričakovani simptomi prevelikega odmerjanja so enaki simptomom čezmerne beta-adrenergične stimulacije, med katerimi so najpomembnejši tahikardija, palpitacije, tremor, hipertenzija, hipotenzija, povečan pulzni tlak, anginozna bolečina, aritmije in zardevanje. Pri prevelikem odmerjanju salbutamola so opazili tudi presnovno acidozo, vključno z laktacidozo, o kateri so poročali pri zdravljenju z visokimi odmerki in pri prevelikem odmerjanju kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta. Zato je v primeru prevelikega odmerjanja lahko indicirano spremljanje povišanih ravni laktata v serumu in posledične presnovne acidoze (zlasti če je prisotna vztrajna ali poslabšajoča se tahipneja kljub izboljšanju drugih znakov bronhospazma, kot je piskajoče dihanje).

Pričakovani učinki prevelikega odmerjanja ipratropijevega bromida (kot so suha usta in motnje očesne akomodacije) so zaradi širokega terapevtskega razpona in lokalne uporabe blagi in prehodni.

Zdravljenje

Uporaba sedativov, pomirjeval, v hudih primerih intenzivno zdravljenje.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, po možnosti selektivni za beta 1, so primerni kot specifični antidoti; vendar je treba upoštevati možnost povečanja bronhialne obstrukcije, zato je treba odmerke pri bolnikih z bronhialno astmo skrbno prilagoditi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni. Inhalacijski adrenergiki.
Oznaka ATC: R03AL02

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Ipratropijev bromid monohidrat je kvarterna amonijeva spojina z antiholinergičnim (parasimpatikolitičnim) delovanjem. V nekliničnih študijah zavira vagusno posredovane reflekse, tako da deluje antagonistično na učinke acetilholina – nevrotransmitor, ki ga sprošča vagusni živec. Antiholinergiki preprečijo povečanje znotrajcelične koncentracije Ca^{++} , ki je posledica medsebojnega delovanja acetilholina in muskarinskih receptorjev na gladkih mišicah bronhijev. Sproščanje Ca^{++} posreduje drugotni signalni sistem, ki sestoji iz IP_3 (inozitol trifosfat) in DAG (diacil glicerol).

Bronhodilatacija, ki jo povzroči inhalacija ipratropijevega bromida, je predvsem posledica lokalnega učinka, specifičnega za pljuča, in ne sistemskega delovanja.

Salbutamolijev sulfat je beta2-adrenergično zdravilo, ki deluje na gladke mišice dihalnih poti in povzroča njihovo sprostitve. Salbutamol sprosti vse gladke mišice od sapnika do terminalnih bronhiolov in ščiti pred vsemi stanji bronhokonstrikcije.

Zdravilo Ipsalvio omogoča sočasno delovanje ipratropijevega bromida in salbutamolijevega sulfata, kar omogoča aditivne učinke na muskarinske in beta2-adrenergične receptorje v pljučih ter povzroči bronhodilatacijo, ki je večja kot pri uporabi posamezne učinkovine.

Kontrolirane študije pri bolnikih z reverzibilnim bronhospazmom so pokazale, da ima ipratropijev bromid/salbutamolijev sulfat bronhodilacijski učinek, ki je večji od učinka posameznih učinkovin, brez povečanja neželenih učinkov.

Pediatrična populacija

Ipratropijev bromid/salbutamolijev sulfat pri pediatričnih bolnikih ni bil raziskan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Z vidika farmakokinetike je učinkovitost, opažena v kliničnih preskušanjih z ipratropijevim bromidom/salbutamolijevim sulfatom, posledica lokalnega učinka v pljučih po inhalaciji. Po inhalaciji se v pljučih običajno odloži 10 do 39 % odmerka, odvisno od formulacije, tehnike inhalacije in uporabljene naprave, medtem ko se preostali odmerek odloži v ustniku naprave, ustih in zgornjih dihalnih poteh (orofarinksu). Del odmerka, ki se odloži v pljučih, hitro doseže sistemski krvni obtok (v nekaj minutah). Količina učinkovine, odložena v orofarinksu, se počasi pogoltne in preide v prebavila. Posledično je sistemska izpostavljenost zato odvisna od peroralne in pljučne biološke uporabnosti.

Sočasna uporaba ipratropijevega bromida in salbutamolijevega sulfata ne poveča sistemske absorpcije posamezne učinkovine, zato je aditivni učinek te kombinacije posledica kombiniranega lokalnega učinka v pljučih po inhalaciji.

Ipratropij

Absorpcija

Skupna količina ipratropija (izhodiščne učinkovine) izločenega skozi ledvice (0 do 24 ur) znaša približno 46 % po intravenski uporabi, manj kot 1 % po peroralni uporabi in približno 3–4 % po inhalaciji. Na podlagi teh podatkov ocenjujejo, da je skupna sistemska biološka uporabnost peroralnih oz. vdihanih odmerkov ipratropijevega bromida 2 % oz. 7 do 9 %. To pomeni, da delež odmerka ipratropijevega bromida, ki ga bolniki pogoltnejo, ne prispeva pomembneje k sistemski izpostavljenosti.

Porazdelitev

Kinetične parametre, ki kažejo dispozicijo ipratropija, so izračunali iz koncentracij v plazmi po intravenskem dajanju. Pokazali so hitro dvofazno zmanjševanje koncentracije v plazmi. Navidezni volumen porazdelitve v ravnovesnem stanju (V_{dss}) je približno 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Zdravilo se minimalno (manj kot 20 %) veže na beljakovine v plazmi. Neklinične študije so pri podganah in psih odkrile, da kvartarni ipratropijev amin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Po intravenskem dajanju se približno 60 % odmerka presnovi, pretežno v jetrih z oksidacijo. Vezava glavnih presnovkov v urinu na muskarinske receptorje je šibka, presnovki pa se štejejo za neaktivne.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja je približno 1,6 ure. Skupni očistek ipratropija je 2,3 l/min, ledvični očistek pa 0,9 l/min.

V študiji variabilnosti izločanja se je po intravenskem dajanju skozi ledvice v 6 dneh skupno izločilo 72,1 % radioaktivnosti zdravila (učinkovine in vseh presnovkov), po peroralnem dajanju 9,3 % in po inhalaciji 3,2 %. Z blatom se je skupno izločilo 6,3 % po intravenskem dajanju, 88,5 % po peroralnem dajanju in 69,4 % po inhalaciji. Izločanje radioaktivnosti zdravila po intravenski uporabi poteka pretežno preko ledvic. Razpolovni čas izločanja radioaktivno označenih snovi (učinkovine in presnovkov) je 3,6 ure.

Salbutamol

Absorpcija in porazdelitev

Salbutamol se po peroralnem dajanju hitro in popolnoma absorbira, tako po inhalaciji kot po gastrointestinalni poti, njegova peroralna biološka uporabnost pa znaša približno 50 %. Povprečna največja plazemska koncentracija salbutamola (492 pg/ml) je dosežena tri ure po inhalaciji ipratropijevega bromida/salbutamolijevega sulfata. Kinetični parametri so bili izračunani na podlagi plazemskih koncentracij po intravenskem dajanju. Navidezni volumen porazdelitve (V_z) znaša približno 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Na plazemske beljakovine se veže le 8 % zdravila. Salbutamol prehaja krvno-možgansko pregrado in doseže koncentracije, ki ustrezajo približno 5 % plazemskih koncentracij.

Biotransformacija

Salbutamol se presnavlja s konjugacijo v 4'-O-salbutamoljev sulfat. R(-) enantiomer salbutamola (levosalbutamol) se prednostno presnavlja in se zato iz telesa izloča hitreje kot S(+) enantiomer.

Izločanje

Po enkratnem inhalacijskem dajanju se približno 27 % ocenjenega odmerka, dostavljenega v ustnik naprave, izloči nespremenjenega z urinom v 24 urah.

Povprečni terminalni razpolovni čas znaša približno 4 ure, povprečni celotni očistek 480 ml/min, povprečni ledvični očistek pa 291 ml/min.

Po intravenskem dajanju je bilo izločanje z urinom praktično popolno v približno 24 urah. Večina odmerka se je izločila kot nespremenjena učinkovina (64,2 %), 12,0 % pa kot sulfatni konjugat. Po peroralnem dajanju je izločanje z urinom nespremenjene učinkovine in sulfatnega konjugata znašalo 31,8 % oziroma 48,2 % odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost ipratropijevega bromida/salbutamolijevega sulfata po enkratnem inhalacijskem dajanju je bila preučena pri podganah in psih. Do najvišjih tehnično izvedljivih odmerkov (podgana: 887/5397 mikrogramov/kg ipratropijevega bromida/salbutamola; pes: 164/861 mikrogramov/kg ipratropijevega bromida/salbutamola) niso opazili sistemskih toksičnih učinkov, kombinacija pa je bila lokalno dobro prenašana. Približni LD50 po intravenskem dajanju je bil izračunan za posamezni učinkovini in je znašal med 12 in 20 mg/kg za ipratropijev bromid ter med 60 in 73 mg/kg za salbutamolijev sulfat, odvisno od preučevane vrste (miš, podgana, pes).

Izvedeni sta bili dve 13-tedenski študiji toksičnosti po inhalaciji pri podganah in psih s kombinacijo ipratropijevega bromida in salbutamolijevega sulfata. V teh študijah je bilo srce tarčni organ. Pri podganah so pri odmerkih od 34/197 do 354,5/2604 mikrogramov/kg/dan ipratropijevega bromida/salbutamolijevega sulfata opazili od odmerka neodvisno povečanje mase srca brez ustreznih histopatoloških sprememb. Pri psih so pri odmerkih od 32/198 do 129/790 mikrogramov/kg/dan opazili rahlo povečanje srčne frekvence, pri višjih odmerkih pa histopatološko zaznavne brazgotine in/ali fibrozo v papilarni mišici levega prekata, včasih povezano z mineralizacijo.

Kardiovaskularni izsledki, pridobljeni v zgoraj navedenih študijah, so dobro znani za beta-adrenergična zdravila, kot je salbutamol. Tudi toksikološki profil ipratropijevega bromida je že dolgo dobro znan in je značilen po tipičnih antiholinergičnih učinkih, kot so suhost sluznic v predelu glave, midriaza, keratokonjunktivitis sicca (suho oko) opaženo le pri psih, zmanjšan tonus in zaviranje gibljivosti prebavil pri podganah.

Študije reproduktivne toksičnosti so bile izvedene za obe posamezni učinkovini ipratropijevega bromida/salbutamolijevega sulfata. Salbutamolijev sulfat je pri miših pri visokih subkutanih odmerkih povzročil razcep neba, in sicer že pri odmerkih v območju priporočenega največjega inhalacijskega odmerka za odrasle (na osnovi mg/m²). Vendar je ta pojav dobro znan in se pojavlja tudi po uporabi drugih beta-adrenergičnih spojin. Danes se domneva, da je ta učinek posledica povečane ravni kortikosterona pri materi in ga je treba razlagati kot posledico stresa, ki ni pomembna za druge vrste. Razen teh ugotovitev so študije s salbutamolijevim sulfatom in ipratropijevim bromidom pokazale le minimalne, če sploh kakršne koli, učinke na zarodke, plodove in mladiče, in sicer le pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

Obe učinkovini sta bili posamezno preizkušeni v številnih *in vivo* in *in vitro* testih genotoksičnosti. Niti salbutamolijev sulfat niti ipratropijev bromid nista pokazala mutagenih lastnosti. Poleg tega ipratropijev bromid/salbutamolijev sulfat ni pokazal genotoksične aktivnosti v *in vitro* preskušanjih.

Salbutamolijev sulfat in ipratropijev bromid sta bila posamezno preizkušena glede karcinogenega potenciala v različnih študijah karcinogenosti. Po peroralnem dajanju salbutamolijevega sulfata podganam, vendar ne mišim, hrčkom in psom, so opazili povečano pojavnost leiomiomov mezovarija pri odmerkih, ki so bili približno >20-krat višji od priporočenega največjega inhalacijskega odmerka za odrasle. Razvoj leiomiomov je bilo mogoče preprečiti s sočasno uporabo zaviralcev beta. Ti izsledki so bili ocenjeni kot specifični za vrsto in zato klinično nepomembni ter niso privedli do omejitev klinične uporabe salbutamolijevega sulfata.

Ipratropijev bromid pri peroralnem dajanju mišim in podganam ni pokazal karcinogenega potenciala. Pri kombinaciji ipratropijevega bromida/salbutamolijevega sulfata ali pri posameznih učinkovinah niso našli dokazov o imunotoksičnih učinkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vsebino enoodmerne ampule je treba uporabiti takoj po odprtju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ipsalvio je na voljo v plastičnih (polietilen nizke gostote (LDPE)) enoodmernih ampulah za enkratno uporabo, od katerih vsaka vsebuje 2,5 ml raztopine.

Trak s 5 enoodmernimi ampulami je zapakiran v mošnjiček (poliester/ADH/aluminij/ADH/PE), ki je nato vložen v škatlo.

Velikosti pakiranj so: 10, 20, 30 ali 60 ampul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03357/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 9. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2026