

## Ipratropium/Salbutamol Orion

**M R F****Orion Pharma**

Lösning för nebulisator 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml  
(En klar färglös lösning.)

Adrenergika i kombination med antikolinergika.

### **Aktiva substanser (i bokstavsordning):**

Ipratropium

Salbutamol

### **ATC-kod:**

R03AL02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-15*

## **Indikationer**

Ipratropium/Salbutamol Orion är indicerat för behandling av bronkospasm hos vuxna patienter och tonåringar som lider av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och behöver symtomatisk behandling med både ipratropiumbromid och salbutamol.

## Kontraindikationer

Patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller takyarytmi.

Överkänslighet mot de aktiva substanserna (salbutamolsulfat, ipratropiumbromid), mot atropin eller dess derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt och/eller mot andra antikolinergika/beta-sympatomimetika.

## Dosering

För inhalation.

Behandlingen ska inledas och administreras under medicinsk tillsyn, t ex på sjukhus. Behandling i hemmet kan rekommenderas i undantagsfall (allvarliga symtom eller till erfarna patienter som kräver högre doser) när en lågdos snabbverkande beta-agonistbronkodilator har varit otillräcklig för att ge lindring efter samråd med en erfaren läkare.

Behandlingen med nebulisatorlösningen i endosbehållare bör alltid startas med den lägsta rekommenderade dosen (1 endosbehållare). I mycket allvarliga fall kan två endosbehållare krävas för symptomlindring.

Patienten bör instrueras att omedelbart kontakta en läkare vid akut, snabbt förvärrad dyspné. Dessutom ska patienten uppmanas att söka läkarhjälp om behandlingseffekten minskar.

Administrering ska avbrytas när tillräcklig symptomlindring uppnås.

*Rekommenderad dos är:*

*Vuxna (inkluderar äldre patienter och barn över 12 år):* Innehållet i en endosbehållare tre eller fyra gånger dagligen.

*Pediatrisk population:* Ipratropium/Salbutamol Orion rekommenderas inte till barn under 12 års ålder på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

*Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Inga data finns tillgängliga. Ipratropium/Salbutamol Orion har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och ska därför administreras med försiktighet hos dessa patienter.

*Administreringssätt:*

Ipratropium/Salbutamol Orion kan administreras med hjälp av lämplig nebulisator, t.ex. PARI LC PLUS-nebulisator, jetnebulisator eller intermittent övertrycksventilator, efter att endosbehållaren med engångsdosen har öppnats och dess innehåll förts över till nebulisatorns kammare. Nebulisatorlösningens användningsområden är inte begränsade till de givna exemplen utan användningen kan även baseras på läkarens kliniska erfarenhet.

Patienten ska uppmanas att noggrant läsa hela bruksanvisningen för respektive nebulisator innan inhalationsbehandlingen påbörjas.

Läkemedelstillförseln har studerats *in vitro* med en PARI LC PLUS-nebulisator:

|                                 |  |  |
|---------------------------------|--|--|
| <b>Droppstorlek, fördelning</b> |  |  |
|---------------------------------|--|--|

| (mikrometer) |     |     | Tillförselhastighet<br>(mikrogram/min)  | Total mängd tillfört läkemedel<br>(mikrogram/2,5 ml) |
|--------------|-----|-----|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| D10          | D50 | D90 |                                         |                                                      |
| 1            | 4   | 11  | Salbutamol: 78,30<br>Ipratropium: 15,31 | Salbutamol: 532,96<br>Ipratropium: 106,23            |

Det finns inga uppgifter avseende pulmonell inhalation och deponeringsmönster för nebulisatorsystem som inte har studerats.

Användning av andra, ej testade nebulisatorsystem kan förändra deponeringen av de aktiva substanserna i lungorna. Detta kan i sin tur förändra läkemedlets effekt och säkerhet och dosjustering kan då bli nödvändig.

Nebulisatorlösningen i endosbehållare är enbart avsedd för inhalation och ska inte intas oralt eller ges parenteralt.

i. Gör i ordning nebulisatorn för användning enligt tillverkarens anvisningar och rekommendationer från läkare.

ii. Ta försiktigt loss en ny endosbehållare från remsan. Använd aldrig en endosbehållare som redan har öppnats.

iii. Öppna endosbehållaren genom att vrida av den översta delen. Var noga med att alltid hålla endosbehållaren upprätt.

iv. Om inte läkaren har ordinerat något annat, pressa ut allt innehåll från plastendosbehållaren i nebulisatorns kammare.

v. Sätt ihop nebulisatorn och använd den som läkaren har ordinerat. Inandning av en hel dos tar vanligen mellan 5 och 15 minuter.

vi. Rengör sedan noga nebulisatorn enligt tillverkarens instruktioner. Det är viktigt att nebulisatorn hålls ren.

Eftersom endosbehållarna inte innehåller något konserveringsmedel är det viktigt att innehållet används omedelbart när endosbehållaren öppnats och att man tar en ny endosbehållare varje gång för att undvika mikrobiell kontamination. Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare ska kasseras.

Eventuell kvarvarande lösning i nebulisatorkammaren ska kasseras.

Upprepad administrering ska utföras tidigast efter 6 timmar.

Den dagliga dosen ska inte överstiga 4 endosbehållare.

Det avråds starkt från att blanda Ipratropium/Salbutamol Orion med andra läkemedel i samma nebulisator.

## **Varningar och försiktighet**

Patienterna ska instrueras att omedelbart söka läkare vid akut och snabbt förvärrad dyspné eller om behandlingssvaret blir uppenbart försämrat.

Patienter som ordineras regelbunden antiinflammatorisk behandling (t.ex. inhalerade kortikosteroider) ska uppmanas att fortsätta ta sin antiinflammatoriska behandling även när symtomen minskar och de inte behöver Ipratropium/Salbutamol Orion.

Ökad användning av kortverkande bronkvidgande läkemedel, särskilt beta-2-agonister, för symtomlindring tyder på försämrad astmakontroll, och patienterna ska informeras om att de så snart som möjligt ska söka läkarvård. I sådana situationer ska patientens behandlingsplan omprövas.

Överanvändning av kortverkande betaagonister kan maskera progression av den underliggande sjukdomen och bidra till försämrad astmakontroll med ökad risk för svåra astmaexacerbationer och dödsfall.

Patienter som tar salbutamol "vid behov" fler än två gånger per vecka, undantaget profylaktisk behandling före ansträngning, ska utvärderas på nytt (dvs. symtom under dagtid, uppvaknanden på natten och aktivitetsbegränsning på grund av astma) för lämplig justering av behandlingen eftersom dessa patienter löper risk för överanvändning av salbutamol.

### *Överkänslighet*

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan inträffa efter administrering. Enstaka fall av urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm, orofaryngealt ödem och anafylaxi har inträffat.

### *Paradoxal bronkospasm*

Som vid andra inhalationsbehandlingar finns en risk för

inhalationsinducerad bronkkonstriktion eller paradoxal bronkospasm. Om detta inträffar får patienten omedelbart försvårad, väsande andning och andnöd efter doseringen, vilket ska behandlas omedelbart med ett annat preparat eller en annan snabbverkande inhaled bronkdilaterare.

Ipratropiumbromid/salbutamol ska då omedelbart sättas ut, patienten undersökas och alternativ behandling sättas in om det behövs.

### *Ögonproblem*

Det har även förekommit enstaka rapporter om ögonkomplikationer när ipratropiumbromid i aerosol, antingen ensamt eller i kombination med en  $\beta_2$ -adrenerg agonist, oavsiktligt har sprejats i ögonen. Patienterna måste därför instrueras i korrekt användning av ipratropiumbromid/salbutamol i nebulisatorn och varnas för att få nebulisatorlösning eller aerosol i ögonen. För att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i ögonen är administrering av nebulisatorsuspensionen via munstycke att föredra framför ansiktsmask.

Exempel på ögonkomplikationer är mydriasis, dimsyn, ökat intraokulärt tryck, ögonsmärter och trångvinkelglaukom (inklusive akut trångvinkelglaukom). Patienter som kan vara känsliga för glaukom bör varnas speciellt om att skydda ögonen.

Behandling mot glaukom är effektivt för att förhindra akut trångvinkelglaukom hos känsliga individer.

Ögonsmärter eller -obehag, dimsyn, auraseende eller färgade prickar samtidigt som patientens ögon är röda på grund av blodfylld konjunktiva eller hornhinneödem kan vara tecken på akut

trångvinkelglaukom. Om en kombination av dessa symtom utvecklas ska behandling med miotiska ögondroppar sättas in och patienten ska omedelbart söka specialistvård.

### *Systemiska effekter*

Vid följande tillstånd ska ipratropiumbromid/salbutamol endast användas efter noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet: otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus, nyligen genomgången hjärtinfarkt och/eller allvarlig organisk hjärt- eller kärlsjukdom, hypertyreos, feokromocytom, prostatahypertrofi, blåshalsobstruktion och risk för trångvinkelglaukom.

### *Kardiovaskulära effekter*

Försiktighet ska iakttas när ipratropiumbromid/salbutamol används av patienter med kardiella sjukdomar (svår hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, arytmier). Kardiovaskulära effekter kan ses vid användning av sympatomimetiska läkemedel, däribland salbutamol. Uppgifter efter försäljningsstarten och publicerad litteratur redogör för en del sällsynta fall av myokardischemi i samband med kortverkande betaagonister såsom salbutamol.

Patienter med underliggande svår hjärtsjukdom (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, arytmier eller svår hjärtsvikt) som får salbutamol ska rekommenderas att söka vård om de får bröstsmärtor eller andra symtom på förvärrad hjärtsjukdom. Symtom som dyspné och bröstsmärtor måste bedömas eftersom de kan härröra antingen från andningsorganen eller från hjärtat.

### *Hypokalemi*

Behandling med beta<sub>2</sub>-agonister kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår

luftvägsobstruktion eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, diuretika och steroider. Hypokalemi kan medföra ökad känslighet för arytmier hos patienter som behandlas med digoxin. Hypoxi kan dessutom ytterligare förvärra hypokalemins effekter på hjärtrytmen. I dessa situationer rekommenderas övervakning av serumkaliumnivån.

### *Störningar av mag-tarmmotiliteten*

Patienter med cystisk fibros kan ha en benägenhet att drabbas av rubbningar i magtarmkanalens motilitet och därför ska ipratropiumbromid, liksom andra antikolinergika, användas med försiktighet till dessa patienter.

Om det behövs högre doser än de rekommenderade för att kontrollera patientens symptom på bronkkonstriktion (eller bronkospasm) ska en ny bedömning av behandlingsplanen göras. Karies har rapporterats vid användning av salbutamol. Det är viktigt, särskilt för barn, att sköta sin munhygien noggrant och besöka tandläkaren regelbundet.

Varje endosbehållare är färdig att användas och behöver inte spädas. Vissa typer av apparater kräver dock volymer över 2,5 ml; i dessa fall ska saltlösning tillsättas ipratropiumbromid/salbutamol för att nå önskad volym.

### *Pediatrisk population:*

Ipratropiumbromid/salbutamol ska inte användas till barn (se avsnitt Dosering).

## **Interaktioner**

Samtidig användning av  $\beta_2$ -agonister, kortikosteroider, antikolinergika och xantinderivat (t ex teofyllin) kan förstärka

effekten av ipratropiumbromid/salbutamol på luftvägarnas funktion och öka biverkningarnas svårighetsgrad. Vid samtidig administrering av betablockerare som propranolol kan en potentiellt allvarlig nedsättning av läkemedlets effekt bli följden av den motverkande farmakodynamiska interaktionen med salbutamol.

Salbutamol ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare eller tricykliska antidepressiva, eftersom verkan av  $\beta_2$ -adrenerga agonister kan förstärkas.

Inhalation av anestetika som innehåller halogenerade kolväten, t.ex. halotan, trikloretylen och enfluran, kan öka känsligheten för kardiovaskulära biverkningar av  $\beta_2$ -agonister, vilket därför bör övervakas noga. Alternativt bör utsättning av ipratropiumbromid/salbutamol övervägas före kirurgiska ingrepp.

Behandling med  $\beta_2$ -agonister kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår luftvägsobstruktion eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, diuretika och steroider.

Potentiellt allvarliga arytmier kan inträffa vid samtidig administrering av digoxin och ipratropiumbromid/salbutamol. Risken för interaktion är förstärkt vid hypokalemi och ska kontrolleras regelbundet. Hypokalemi kan medföra ökad känslighet för arytmier hos patienter som behandlas med digoxin. Effekten av andra antikolinergika kan vara förstärkt.

## Graviditet

## Graviditet

Det finns inga adekvata data från samtidig användning av ipratropiumbromid och salbutamol till gravida kvinnor (under tidig graviditet). I djurstudier har man funnit belägg för vissa skadliga effekter på fostret vid mycket höga doser. Risken för mänskligt foster är okänd. Ipratropiumbromid/salbutamol ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor (särskilt under graviditetens första trimester).

### *Salbutamol*

Erfarenheter av användning av beta-agonister under tidig graviditet tyder på att det inte finns någon skadlig effekt vid de doser som normalt används i inhalationsterapi. Höga systemiska doser i slutet av graviditeten kan orsaka hämning av livmodersammandragningar och kan ge upphov till förekomsten av beta-2-specifika foster/neonatala reaktioner såsom takykardi och hypoglykemi. Med inhalationsterapi i rekommenderade doser är förekomsten av dessa negativa biverkningar i slutet av graviditeten inte förväntade.

### *Ipratropiumbromid*

Det finns inga humandata för användning under graviditet. Experimentella djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd.

## Amning

Salbutamol kan användas under amning. Det är inte känt i vilken utsträckning ipratropiumbromid utsöndras i modersmjölk. På grund av dess farmakokinetiska egenskaper, är det inte troligt att det

utsöndras större mängders i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska fortsätta/avbryta amning eller fortsätta/avbryta behandlingen med ipatropiumbromid/salbutamol efter man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med ipatropiumbromid/salbutamol för kvinnan.

## **Fertilitet**

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts för ipratropiumbromid/salbutamol. Djurstudier visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienten ska dock informeras om att de kan uppleva biverkningar såsom yrsel, ackommodationsstörning, mydriasis och dimsyn under behandlingen med ipratropiumbromid/salbutamol. Om patienten upplever ovan nämnda biverkningar bör potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner undvikas.

## **Biverkningar**

Många av de listade biverkningarna kan tillskrivas de antikolinerga och beta2- sympatomimetiska egenskaperna hos ipratropiumbromid/salbutamol. Som med all inhalationsbehandling kan ipratropiumbromid/salbutamol visa symptom på lokal irritation. Biverkningar identifierades från data som erhöles i kliniska prövningar och farmakovigilans efter godkännande av läkemedlet.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar var huvudvärk, irritation i halsen, hosta, muntorrhet,

gastrointestinala motilitetssjukdomar (inklusive förstoppning, diarré och kräkningar), illamående och yrsel.

Följande biverkningar har rapporterats baserat på kliniska prövningar med 3488 patienter.

Biverkningar förtecknas i tabellen nedan baserat på MedDRA-systemets organklasser och frekvenser.

Frekvensen anges som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| System                             | Symtom                                                                                                                            | Frekvens                    |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Immunsystemet                      | <b>Anafylaktisk reaktion, överkänslighet,</b><br>angioödem i tunga,<br>läppar och ansikte                                         | Sällsynta                   |
| Metabolism och nutrition           | Hypokalemi                                                                                                                        | Sällsynta                   |
| Psykiska störningar                | Psykiska störningar<br>Oro                                                                                                        | Sällsynta<br>Mindre vanliga |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk, yrsel, oro,<br>tremor, vertigo<br><br>Svettningar                                                                      | Mindre vanliga<br>Sällsynta |
| Ögon                               | Akkommodationsrubbning,<br>kornealt ödem,<br>glaukom <sup>(1)</sup> ,<br>ögonsmärtor <sup>(1)</sup> , ökat intraokulärt tryck, my | Sällsynta                   |

| System                                  | Symtom                                                                                                                                                                                                               | Frekvens                    |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                         | driasis <sup>(1)</sup> , dimsyn, konjunktival hyperemi, auraseende                                                                                                                                                   |                             |
| Hjärtat                                 | Palpitationer, takykardi, ökat systoliskt blodtryck<br>Arytmier<br>Hjärtarytmier, förmaksflimmer,<br>myokardischemi (se avsnitt Varningar och försiktighet ) supraventrikulär takykardi, sänkt diastoliskt blodtryck | Mindre vanliga<br>Sällsynta |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Hosta, dysfoni, irritation i svalget<br>Bronkospasm, paradoxal bronkospasm <sup>(2)</sup> (dvs. inhalationsinducerad bronkospasm), torrhet i halsen, laryngospasm, faryngalt ödem                                    | Mindre vanliga<br>Sällsynta |
| Magtarmkanalen                          | Muntorrhet, illamående, Gastrointestinala motilitetsrubbingar                                                                                                                                                        | Vanliga<br>Sällsynta        |

| System                                                      | Symtom                                                                                                  | Frekvens                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                             | (t ex diarré,<br>förstoppning,<br>kräkningar),<br>tandkaries,<br>munödem, stomatit,<br>smakförändringar |                            |
| Hud och subkutan vävnad                                     | Hudreaktioner<br>Hyperhidros, utslag, klåda, urtikaria, angioödem pruritus                              | Mindre vanlig<br>Sällsynta |
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv                      | Muskelspasm,<br>muskelsvaghet, myalgi och muskelkramper                                                 | Sällsynta                  |
| Njurar och urinvägar                                        | Urinretention <sup>(3)</sup>                                                                            | Sällsynt                   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Asteni                                                                                                  | Sällsynta                  |

(1) ögonproblem har rapporterats när aeroliserad ipratropiumbromid, antingen ensam eller i kombination med en adrenerg beta2-agonist, har kommit i kontakt med ögonen - se avsnitt Varningar och försiktighet .

(2) som med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppstå med en omedelbar ökning av väsende andning och andfåddhet efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande inhaled bronkodilatator och bör behandlas genast. Ipratropiumbromid/salbutamol ska sättas ut omedelbart, patienten ska utredas och alternativ behandling initieras om det behövs - se avsnitt Varningar och försiktighet

(3) risken för urinretention kan vara ökad hos patienter med redan befintlig urinflödesobstruktion.

Se avsnitt Varningar och försiktighet för varningar och försiktighet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

## *Symtom*

Akuta effekter av överdosering av ipratropiumbromid är milda och övergående på grund av ämnets låga systemiska absorption efter inhalation eller oral administrering. Eventuella effekter av överdosering orsakas därför troligen av salbutamolkomponenten. Patienterna ska därför övervakas noga avseende de potentiella oönskade effekterna på grund av överdosering av salbutamol.

Manifestationer av överdosering med salbutamol kan vara kärlkramp, hypertoni, hypotoni, ökning i pulstrycket, palpitationer, hypokalemi, takykardi, arytm, bröstsmärtor, tremor, rodnad, rastlöshet, illamående, hyperglykemi, metabolisk acidosis, psykotiska reaktioner och yrsel. Metabolisk acidosis har också observerats vid överdosering av salbutamol.

## *Behandling*

Behandling med ipratropiumbromid/salbutamol ska avbrytas. Syra-bas-kontroller och elektrolytövervakning bör övervägas. Hypokalemi kan förekomma efter överdos av salbutamol och därför bör serumkaliumhalter övervakas.

Rekommenderad antidot vid överdosering med salbutamol är kardioselektiva betablockerare, men försiktighet krävs vid administrering till patienter med bronkospasm i anamnesen. Hos dessa patienter bör övervakning med EKG göras.

I fall av särskiljande lågt blodtryck rekommenderas volymsubstitution (t ex med plasmaexpansionsprodukter).

## **Farmakodynamik**

Adrenergika i kombination med antikolinergika vid obstruktiva luftvägssjukdomar,

### *Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter*

Ipratropiumbromid är ett antikolinergt läkemedel som hämmar vagalt medierade reflexer genom att blockera den muskarina effekten av acetylcholin, transmittorsubstans som frisätts från vagusnerven. Bronkdilatationen efter inhalation av ipratropiumbromid är företrädesvis lokal och specifik för lungorna och inte av systemisk karaktär.

Salbutamol är en  $\beta_2$ -adrenerg agonist som verkar på luftvägarnas glatta muskulatur och resulterar i relaxtion. Salbutamol ger muskelrelaxtion i all glatt muskulatur från trakea till de terminala bronkiolerna och skyddar mot bronkkonstriktion.

Ipratropiumbromid/salbutamol ger den samtidig administreringen av ipratropiumbromid och salbutamolsulfat som ger effekt på såväl muskarina som  $\beta_2$ -adrenerga receptorer i lungorna. Detta ger förbättrad bronkdilatation jämfört med när substanserna används var för sig.

### *Pediatrisk population*

Ipratropiumbromid/salbutamol har inte studerats i den pediatrika populationen.

## **Farmakokinetik**

Ipratropium

### *Absorption*

Baserat på ett kumulativt utsöndringsvärde (CRE0-24h) på ca 3-4

%, beräknas den totala systemiska biotillgängligheten av inhaleda doser ipratropiumbromid till 7-9 %.

### *Distribution*

Kinetiska parametrar som beskriver distributionen av ipratropiumbromid har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administration. En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentrationer har observerats.

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{dss}$ ) är ca 176 l ( $\approx 2,4$  l/kg). Läkemedlet är minimalt (mindre än 20 %) bundet till plasmaproteiner. Ipratropiumbromid, liksom andra kvartära ammoniumföreningar, förväntas inte att med lätthet passera blod-hjärnbarriären.

### *Biotransformation och eliminering*

Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min och en renal clearance på 0,9 l/min. Efter administrering via inhalation metaboliseras ca 87 % -89 % av dosen, förmodligen huvudsakligen i levern genom oxidation.

Efter administrering via inhalation var den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten ca 3,2 %, dvs moderföreningen och metaboliter elimineras i urinen. Den totala radioaktiviteten som utsöndrades via faeces var 69,4%. Halveringstiden för elimination av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten efter inhalation är 3,2 timmar. De huvudsakliga metaboliterna i urin binder dåligt till muskarina receptorer och bedöms som verkningslösa.

## Salbutamol

### *Absorption*

Salbutamol absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering antingen via den inhaleda eller gastriska vägen och har en oral biotillgänglighet på ca 50 %. Den maximala

plasmakoncentrationen salbutamol på 492 pg/ml nås inom tre timmar efter inhalation av ipratropium/salbutamol.

### *Distribution*

Kinetiska parametrar beräknades från plasmakoncentrationer efter intravenös administration. Den skenbara distributionsvolymen ( $V_z$ ) är ca 156 l ( $\approx 2,5$  l/kg). Endast 8 % av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner. Salbutamol korsar blod-hjärnbarriären och når koncentrationer som uppgår till cirka 5 % av plasmakoncentrationerna.

### *Biotransformation och eliminering*

Efter en enda inhaled administrering utsöndras cirka 27 % av den beräknade dosen från munstycket oförändrat i urinen inom 24 timmar.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden är cirka 4 timmar med en genomsnittlig total clearance av 480 ml/min och en renal clearance av 291 ml/min

Salbutamol metaboliseras genom konjugering till salbutamol 4'-O-sulfat. R (-)- enantiomeren av salbutamol (levosalbutamol) metaboliseras företrädesvis och försvinner i huvudsak därför ur kroppen snabbare än S (+)-enantiomeren. Efter intravenös administrering var urinutsöndring fullständig efter cirka 24 timmar. Majoriteten av dosen utsöndras som moderförening (64,2) och 12,0 % utsöndrades som sulfat-konjugat. Efter peroral administrering är urinutsöndringen av oförändrat läkemedel och sulfatkonjugat 31,8 % och 48,2 % av dosen, respektive.

Absorptionsegenskaper hos kombinationen ipratropiumbromid - salbutamolsulfat

Samtidig administrering av ipratropiumbromid och salbutamolsulfat

potentierar inte den systemiska absorptionen av någon av komponenterna, den additiva aktiviteten av ipratropiumbromid/salbutamol beror därför på den kombinerade lokala effekten i lungan efter inhalation.

## **Prekliniska uppgifter**

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje 2,5 ml endosbehållare innehåller 0,5 mg ipratropiumbromid (som 525 mikrogram ipratropiumbromidmonohydrat) och 2,5 mg salbutamol (som salbutamolsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt .

### **Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid

Svavelsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för ipratropium är framtagen av företaget Boehringer Ingelheim för Atrovent, Atrovent®, Combivent®*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av ipratropium kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Ipratropium är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ipratropium har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A = 0.0004 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2.6 kg ipratropium bromide (monohydrate), total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA).

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor for dilution of waste = 10 (ECHA default) (Ref I)

### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Environmental assessment was based on toxicity data; however as only one and not three different trophic levels were available, a valid PNEC cannot be calculated. Therefore, the following phrase is used:

“Risk of environmental impact of ipratropium cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available”.

## **Degradation**

Ipratropium is not readily biodegradable (CO<sub>2</sub>-production test, detailed method unknown, no standard guideline used) (Ref II).

The phrase “Ipratropium is potentially persistent” is therefore used.

## **Bioaccumulation**

log P = -2.2 at pH 7 (Detailed method unknown, no standard guideline used. log P was estimated via the determination of Ipratropium concentrations in the water and octanol phase, respectively. ) (Ref III)

*Justification:* As log P is below 4, the phrase “Ipratropium has low potential for bioaccumulation” is used.

## **Excretion (metabolism)**

Following inhalation 10 to 30% of a dose, depending on the formulation and inhalation technique, is generally deposited in the lungs (Ref IV, V, VI, VII, VIII, IX). The portion of the dose deposited in the lungs reaches the circulation rapidly and has a nearly complete systemic availability (Ref X). The major part of the dose is swallowed and passes the gastro-intestinal tract. Due to the negligible gastro-intestinal absorption of Ipratropium bromide the bioavailability of the swallowed dose portion accounts for only ~2% of the dose (Ref X, XI, XII, XIII). The major portion of approximately 60% of the systemic available dose is eliminated by metabolic degradation, probably in the liver (Ref XIV, XV).

## References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
- II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U91-0792, 1991
- III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report A082322, 2012
- IV. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. Clin Pharmacokinet 1994;26(5):396-418
- V. Short MD, Singh CA, Few JD, Studdy PR, Heaf PJD, Spiro SG. The labelling and monitoring of lung deposition of an inhaled synthetic anticholinergic bronchodilating agent. Chest 1981;80:918-21
- VI. Timsina MP, Martin GP, Marriott C, Ganderton D, Yianneskis M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. Int J Pharm 1994;101(1/2):1-13
- VII. Chrystyn H. Standards for bioequivalence of inhaled products. Clin Pharmacokinet 1994;26(1):1-6.
- VIII. Dolovich M. Lung dose, distribution, and clinical response to therapeutic aerosols. Aerosol Sci Technol 1993;18(3):230-40.
- IX. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U95-0166, 1995
- X. Ensing K, Zeeuw Rd, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36(2):189-94.
- XI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U86-0434, 1986
- XII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U92-0550, 1992
- XIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U96-0020, 1995
- XIV. Adlung J, Hoehle KD, Zeren S, Wahl D. Studies on pharmacokinetics and biotransformation of ipratropium

bromide in man. Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Ipratropiumbromid am Menschen. Arzneimittelforschung 1976;26:1005-10.

XV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U73-0141, 1973

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

Öppnad förpackning: 2 år.

Efter att skyddsfolien tagits bort: 3 månader.

Efter att endosbehållaren öppnats: Använd omedelbart, kassera allt oanvänt innehåll.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara endosbehållarna i ytterpåsen eller kartongen. Ljuskänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Endast för engångsanvändning. Används omedelbart efter öppnande av endosbehållare.

Kassera omedelbart efter användning.

Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Lösning för nebulisator 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml* En klar färglös lösning.

60 x 2,5 milliliter endosbehållare, 187:87, F