

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Combivent 0,5 mg/2,5 mg lösning för nebulisator

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En endosbehållare innehåller 0,52 mg ipratropiumbromidmonohydrat motsvarande 0,5 mg vattenfri ipratropiumbromid; 3,01 mg salbutamolsulfat motsvarande 2,5 mg salbutamol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator, endosbehållare

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling av reversibel obstruktiv luftvägssjukdom där behov av mer än en bronkvidgande substans föreligger.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För patienter med astma bör samtidig antiinflammatorisk terapi övervägas.

Underhållsbehandling:

Rekommenderad dos för vuxna (inklusive äldre) och barn över 12 år:

1 endosbehållare inhaleras via nebulisator 3-4 gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Patienter med lever- eller njurinsufficiens

Combivent har inte studerats på patienter med lever- eller njurinsufficiens och bör därför användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Pediatrisk population

Det saknas tillräcklig information från användning till barn under 12 år, och Combivent är därför inte avsett för denna patientpopulation.

Om högre doser än de rekommenderade behövs för att uppnå god effekt, bör patientens totala behandling ses över av läkare.

Administreringssätt

Combivent lösning för inhalation i endosbehållare bör administreras via en lämplig nebulisator. Eftersom Combivent deponeras i lungorna med hjälp av inandningen är det viktigt att patienten instrueras att andas in med lugna och jämna andetag genom nebulisatorns munstycke. Se även avsnitt 4.4.

Behandlingen ska inledas och administreras under medicinsk tillsyn, t ex på sjukhus. Behandling i hemmet kan rekommenderas i undantagsfall till erfarna patienter efter konsultation med läkare i fall där adekvat behandling med pulver- eller sprayinhalator inte är möjlig.

4.3 Kontraindikationer

Combivent är kontraindicerat hos:

- patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller takyarytmi.
- patienter med överkänslighet mot atropin eller dess derivat, mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dyspné

Patienter ska rådask att omedelbart kontakta en läkare eller närmaste sjukhus vid akut eller snabbt tilltagande dyspné (andningssvårigheter) om ytterligare inhalationer av Combivent inte ger en tillräcklig förbättring.

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan inträffa efter användning av Combivent, vilket visas av sällsynta fall av urtikaria, angioödem, hudutslag, bronkospasm och orofaryngealt ödem.

Paradoxal bronkospasm

I likhet med andra inhalationsläkemedel kan Combivent medföra paradoxal bronkospasm, som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm inträffar ska Combivent omedelbart sättas ut och ersättas med en alternativ behandling.

Ögonproblem

Ögonproblem (t. ex. mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom, ögonsmärta) finns rapporterade, när ipratropiumbromid-aerosol ensamt eller i kombination med beta₂-agonist har kommit i kontakt med ögonen.

Skulle trångvinkelglaukom uppstå, ska behandling med miotikum inledas och specialist omedelbart uppsökas.

Patienten måste instrueras att använda Combivent på ett korrekt sätt. Åtgärder måste vidtas för att förhindra att vätska eller spray kommer i ögonen. Patienter som har eller har haft glaukom bör speciellt varnas för att skydda sina ögon.

Den nebuliserade Combiventlösningen för inhalation bör inhaleras med hjälp av ett munstycke. Om inte detta finns att tillgå och en nebulisatormask används istället, måste denna passa patienten.

Systemiska effekter

Vid följande tillstånd ska Combivent endast användas efter noggrann analys avseende risk-nytta, särskilt då högre doser än rekommenderat används:
nyligen genomgången hjärtinfarkt och/eller allvarlig organisk hjärt- eller kärlsjukdom, feokromocytom, prostatahypertrofi, blåshalsobstruktion eller otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus.

Blodglukosmätning rekommenderas initialt vid behandling av diabetiker beroende på ökad risk för hyperglykemi

Combivent ska användas med försiktighet hos patienter känsliga för sympatomimetika t ex patienter med hyperthyreodism som ej är välkontrollerad.

Laktacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser med kortverkande

beta-agonister som givits intravenöst och med nebulisator, framför allt hos patienter som behandlats för en akut exacerbation av bronkospasm vid astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8 och 4.9). En ökning av laktatnivåer kan leda till att dyspné och kompensatorisk hyperventilering som skulle kunna misstolkas som behandlingssvikt av astma och som leder till olämplig ökning av behandling med kortverkande beta-agonister. Det rekommenderas därför att ökning av serumlaktatnivåer kontrolleras hos dessa patienter med avseende på utveckling av metabolisk acidosis.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter kan uppkomma med sympatomimetiska läkemedel, däribland Combivent. Salbutamol har i mycket sällsynta fall satts i samband med kardiell ischemi. Svårt hjärtsjuka patienter (med ischemisk hjärtsjukdom eller svår hjärtsvikt) som behandlas med salbutamol bör informeras om att kontakta sjukvården i händelse av bröstsmärta eller vid förvärrade symtom på hjärtsjukdom. Vid bedömning av symtom som dyspné och bröstsmärta bör särskild uppmärksamhet iakttas då dessa symtom antingen kan ha sitt ursprung i luftvägarna eller hjärtat.

Patienten ska instrueras att alltid söka läkare vid akut, snabbt ökad andnöd, då detta kan vara tecken på en försämring av patientens obstruktiva lungsjukdom och annan terapi kan behövas.

Hypokalemi

Användning av beta₂-agonister kan leda till hypokalemi, vilket kan vara allvarligt särskilt vid samtidig hypoxi. Övervakning av kaliumnivåerna rekommenderas för patienter där ökad risk föreligger.

Störningar av mag-tarmmotiliteten

Patienter med cystisk fibros kan lättare få störningar av mag-tarmmotiliteten.

Vid muntorrhet är det viktigt att iakttä god munhygien, på grund av den ökade risken för karies.

Störning av laboratorievärden eller andra diagnostiska mätningar

Användande av Combivent kan leda till positiva testresultat vid testning för icke-kliniskt substansmissbruk för att förbättra idrottsprestationen (dopning).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av Combivent för kronisk användning med andra antikolinergika har inte studerats. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Combivent för kronisk användning med andra antikolinergika.

Biverkningar kan förstärkas vid samtidig administrering av andra betaagonister, xantiner och antikolinergika.

Betaagonisters hypokalemiska effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantiner, steroider och diuretika. Detta ska beaktas särskilt vid behandling av patienter med svår luftvägsobstruktion.

En potentiellt allvarlig reduktion av den bronkdilaterande effekten kan uppstå vid samtidig användning av betareceptorblockerare.

Betaagonister bör användas med försiktighet hos patienter som står på monoaminoxidashämmare och tricykliska antidepressiva, eftersom dessa medel kan förstärka den betastimulerande effekten.

Inhalation av halogenerade kolväteanestetika, t. ex. halotan, trikloretylen och enfluran, kan förstärka betaagonisters effekter på hjärt-kärlsystemet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Den inhibitoriska effekt som Combivent har på livmoderkontraktioner bör beaktas. Fördelarna med att använda Combivent under en bekräftad eller misstänkt graviditet måste vägas mot potentiella risker för fostret. Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada (se avsnitt 5.3).

Amning

Uppgifter om innehållsämnen i Combivent passerar över i bröstmjolk är otillräckliga för att bedöma risken för barnet. Det är okänt om ipratropiumbromid och salbutamolsulfat utsöndras i bröstmjolk. Det bedöms som osannolikt att ipratropiumbromid skulle nå barnet i någon större omfattning, i synnerhet vid inhalation av läkemedlet. Försiktighet bör iaktas då Combivent ges till ammande mödrar.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på human fertilitet har utförts med Combivent. Kliniska data om fertilitet är varken tillgängliga för kombinationen av ipratropiumbromid och salbutamol eller för vardera substans i kombinationen. Djurstudier gjorda med ipratropiumbromid och salbutamol visade ingen negativ effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter ska dock informeras om att de kan uppleva biverkningar såsom yrsel, ackommodationsstörning, mydriasis och dimsyn under behandlingen med Combivent. Därför bör patienter uppmanas till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Många av de listade biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga och beta₂-symptomimetiska egenskaperna hos Combivent. Som med alla inhalationsbehandlingar kan Combivent orsaka symtom på lokal irritation.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar var huvudvärk, halsirritation, hosta, muntorrhet, gastrointestinala motilitetsstörningar (inklusive förstoppning, diarré och kräkningar), illamående och yrsel.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av Combivent i kliniska prövningar samt från erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Biverkningsfrekvenserna anges enligt följande konvention: *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* ($< 1/10\,000$), *Ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Sällsynta:	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner t.ex. urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
------------	---

Metabolism och nutrition

Sällsynta:	Hypokalemi
Ingen känd frekvens:	Laktacidosis (se avsnitt 4.4)

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Nervositet
Sällsynta: Psykisk påverkan t ex oro, minnesstörningar, ångest, depression

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Yrsel, huvudvärk, tremor

Ögon

Sällsynta: Ackomodationsstörning, hornhinneödem, glaukom, konjunktival hyperemi, ögonsmärta, ökat intraokulärt tryck, mydriasis, dimsyn, halosyn

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer, takykardi
Sällsynta: Arytmi, förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, myokardischemi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: Hosta, dysfoni
Sällsynta: Halstorrhet, bronkospasm, paradoxal bronkospasm, laryngospasm, farynxödem

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Muntorrhet, illamående, halsirritation
Sällsynta: Diarré, förstoppning, ödem i munnen, motilitetsstörningar i magtarmkanalen, kräkningar, stomatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudreaktioner (såsom hudutslag, pruritus, urtikaria)
Sällsynta: Hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Muskelkramp, muskelsvaghet, myalgi

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: Urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Asteni

Undersökningar

Mindre vanliga: Ökat systoliskt blodtryck
Sällsynta: Minskat diastoliskt blodtryck

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Förväntade symtom av överdosering med ipratropiumbromid (t ex muntorrhet och ackommodationsstörningar) är milda och övergående.

Eventuella effekter av överdosering kommer därför förmodligen att orsakas av salbutamol. Symtom på överdosering med salbutamol är följden av betaadrenerg överstimulering, vilket bland annat kan leda till bröstsmärtor, hypertension, hypotension, hypokalemi, palpitationer, ökad pulstryck, tremor, arytmier, flush och takykardi. Metabolisk acidosis har också observerats vid överdosering av salbutamol, samt laktacidosis som har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser liksom överdosering med kortverkande beta-agonister. Därför är kontroll för ökning av serumlaktatnivåer och därmed metabolisk acidosis nödvändig i händelse av överdosering (särskilt vid varaktig eller förvärrad takypné trots förbättring av andra tecken på bronkospasm såsom väsande andning).

Behandling

Behandlingen med Combivent ska avbrytas. Elektrolyt- och syra-bas-kontroller bör övervägas. Behandling med sedativa och, i svåra fall, intensivvård, kan behövas. Beta-receptorblockerare, och då framförallt selektiva β_1 -blockerare, är lämpliga som specifik antidot. Man måste dock beakta att detta kan leda till ökad bronkialobstruktion och dosen ska därför avpassas noga.

Om befogat ventrikeltömning och kol. EKG-övervakning. Vid symptomgivande takykardi hos astmatiker ges verapamil. Ventrikulära arytmier behandlas hos astmatiker med lidokain.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med antikolinergika vid obstruktiva luftvägssjukdomar, ATC-kod: R03AL02

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Ipratropiumbromid är en kvartär ammoniumförening med antimuskarina (antikolinerga) egenskaper. I djurstudier förhindrar den vagala reflexer, genom att blockera effekten av acetylkolin, den transmittorsubstans som frisätts från vagusnerven. Antikolinergika förhindrar den ökning av intracellulärt Ca^{2+} som orsakas av acetylkolinets effekt på de muskarina receptorerna i bronkernas glatta muskulatur. Ca^{2+} frisättningen medieras genom ett "second messenger" system som består av IP₃ (inositol trifosfat) och DAG (diacylglycerol).

Salbutamol är en β_2 -stimulerande substans, som verkar relaxerande på luftvägarnas glatta muskulatur. Salbutamol skyddar vid all typ av provokation som ger bronkkonstriktion.

Combivent ger samtidig tillförsel av ipratropiumbromid och salbutamol, vilket ger effekt både på muskarina receptorer och på β_2 -receptorer i luftvägarna.

Pediatrisk population

Combivent har inte studerats i den pediatriiska populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den del av dosen som deponeras i lungorna når cirkulationen snabbt (inom minuter). Den del av dosen som deponeras i orofarynx sväljs långsamt och passerar mag-tarmkanalen. Den systemiska exponeringen är därför en funktion av både oral biotillgänglighet och biotillgänglighet via lungorna.

Ipratropium

Absorption

Kumulativ renal utsöndring (0-24 timmar) av ipratropium (modersubstansen) uppskattas till 46 % efter en intravenöst administrerad dos, mindre än 1% av en oral dos och cirka 3-13% av en inhalerad dos. Baserat på dessa data är den totala systemiska biotillgängligheten av orala respektive inhaleerade doser av ipratropiumbromid beräknad till 2% respektive 7-28%. Med hänsyn till detta har den orala delen av ipratropiumdosen inte stor betydelse för systemisk exponering.

Distribution

De farmakokinetiska parametrarna som beskriver dispositionen av ipratropium har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administration. En snabb bifasisk nedgång i plasmakoncentration har observerats. Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state (V_{dss}) är ca 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Läkemedlet är i mycket liten grad (mindre än 20%) bundet till plasmaproteiner. Prekliniska data tyder på att den kvartära aminen ipratropium inte passerar genom blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Efter intravenös administrering metaboliseras cirka 60% av dosen till största delen genom trolig oxidation i levern. De huvudsakliga metaboliterna i urin binder dåligt till muskarina receptorer och har bedömts som verkningslösa.

Eliminering

Halveringstiden i den terminala eliminationsfasen är cirka 1,6 timmar. Ipratropium har en total clearance på 2,3 l/min och ett renalt clearance på 0,9 l/min. I en jämviktsstudie avseende utsöndring (6 dagar) var den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (inklusive modersubstans och alla metaboliter) 72,1% efter intravenös administrering, 9,3% efter oral administrering och 3,2% efter inhalation. Den totala radioaktiviteten som utsöndrades via faeces var 6,3% efter intravenös administrering, 88,5% efter oral administrering och 69,4% efter inhalation. Den huvudsakliga utsöndringen av läkemedelsrelaterad radioaktivitet efter intravenös administrering skedde via njurarna. Halveringstiden för elimination av den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten (modersubstans och metaboliter) är 3,6 timmar.

Salbutamol

Absorption och Distribution

Salbutamol absorberas snabbt och fullständigt efter inhalation eller som oralt given dos och har en oral biotillgänglighet på ungefär 50%. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration på 492 pg/ml salbutamol ses inom tre timmar efter administrering av Combivent.

Farmakokinetiska parametrar har beräknats från plasmakoncentrationer efter intravenös administrering. Den skenbara distributionsvolymen (V_z) är ca 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Endast 8% av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner. I prekliniska studier återfinns ca 5% av plasmakoncentrationen av salbutamol i hjärnan. Dock utgör denna mängd förmodligen substansens distribution i hjärnans extracellulärvätska.

Metabolism och Eliminering

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

Den genomsnittliga terminala halveringstiden är ca 4 timmar med ett genomsnittligt totalt clearance på 480 ml/min och ett genomsnittligt renalt clearance på 291 ml/min.

Salbutamol metaboliseras genom konjugering till salbutamol 4'-O-sulfat. R (-)-enantiomeren av salbutamol (levosalbutamol) metaboliseras företrädesvis och försvinner därför ur kroppen snabbare än S (+)-enantiomeren. Efter intravenös administrering avslutades urinutsöndring efter ca 24 timmar.

Huvuddelen av dosen utsöndras som modersubstans (64,2%) och 12,0% utsöndrades som sulfatkonjugat. Efter oral administrering var utsöndringen via urin av oförändrad substans och sulfatkonjugat 31,8% respektive 48,2% av dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Både ipratropiumbromid och salbutamolsulfat har utförligt testats i djurmodeller, utan att några kliniskt relevanta säkerhetsproblem har setts vid de doser som är aktuella i Combivent.

Djurstudier har inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter av ipratropiumbromid efter inhalation eller intranasal administrering vid doser betydligt högre än de rekommenderade.

Djurstudier med icke-inhalerat salbutamolsulfat indikerade inga direkta eller indirekta skadliga effekter på embryofetal utveckling såvida inte den maximala rekommenderade inhalerade dosen för människa överskreds.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, utspädd saltsyra (pH-justering), renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Combivent bör ej blandas med andra läkemedel i samma nebulisator.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i yterkartongen. Ljuskänsligt.

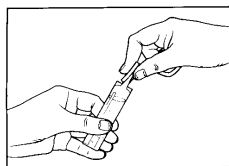
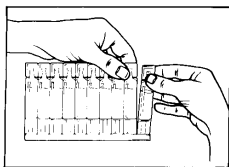
Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

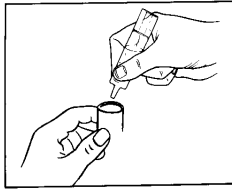
Endosbehållare av polyetylen. Varje behållare rymmer 2,5 ml inhalationsvätska. Varje förpackning innehåller 60 stycken endosbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Combivent ska enbart användas för inhalation via lämplig nebulisator. Det är ej avsett för oral eller parenteral användning. Innehållet i endosbehållaren behöver inte spädas ut före användning i nebulisator.



1. Iordningställ nebulisatorn i enlighet med tillverkarens och läkarens instruktioner.
2. Öppna foliepåsen och tag försiktigt loss en ny endosbehållare från förpackningen. Använd ALDRIG en behållare som är öppen sedan tidigare.
3. Öppna behållaren genom att vrida av toppen, samtidigt som behållaren hålls upprätt.
4. Håll hela innehållet i nebulisatorns kammare, om inte läkaren har gett andra instruktioner.
5. Sätt ihop nebulisatorn och använd den i enlighet med läkarens instruktioner.



6. Rengör nebulisatorn efter användning i enlighet med tillverkarens instruktioner.

Endosbehållarna innehåller inget konserveringsmedel. För att undvika mikrobiell kontamination är det därför viktigt att innehållet används så fort som möjligt och att en ny behållare används vid varje administreringstillfälle. Endosbehållare som är delvis använda, öppnade eller skadade skall slängas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13095

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 februari 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 1 december 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-19