

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 2,5 ml endosbehållare innehåller 0,52 mg ipratropiumbromidmonohydrat motsvarande 0,5 mg vattenfri ipratropiumbromid och 3 mg salbutamolsulfat motsvarande 2,5 mg salbutamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Lösning för nebulisator.

En endosbehållare innehållande klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Salipra är indicerat för behandling av bronkospasm hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som behöver regelbunden behandling med både ipratropiumbromid och salbutamol.

4.2 Dosering och administreringssätt

För inhalation.

Dosering

Vuxna (inkluderar äldre patienter och barn över 12 år):

Innehållet i en endosbehållare tre eller fyra gånger dagligen.

Pediatrisk population:

Salipra rekommenderas inte till barn under 12 års ålder på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Särskilda patientgrupper:

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

Administreringssätt

Salipra 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. Nebulisatorlösningen kan inte bara användas vid de givna exemplen utan användningen kan även baseras på läkarens tidigare erfarenheter.

Patienten ska uppmanas att noggrant läsa hela bipacksedeln för respektive produkt innan inhalationsbehandlingen påbörjas.

Läkemedelstillförseln har studerats *in vitro*:

Nebulisator	Droppstorlek, fördelning (mikrometer)			Tillförselhastighet (mikrogram/min)	Total mängd tillfört läkemedel (mikrogram)
	D10	D50*	D90		
eFlow rapid elektronisk nebulisator	2,5	4,7	10,4	Salbutamol: 361,2 Ipratropium: 73,6	Salbutamol: 1185,7 Ipratropium: 240,6
PARI LC Sprint nebulisator (använd med PARI Boy SX compressor)	1,4	4,2	13,2	Salbutamol: 137,9 Ipratropium: 28,1	Salbutamol: 1031,7 Ipratropium: 206,7

* Median Mass Diameter

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 parenteralt.

1. Gör i ordning nebulisatorn för användning enligt tillverkarens anvisningar och rekommendationer från läkare.
2. Ta försiktigt loss en ny endosbehållare från remsan. Använd aldrig en endosbehållare som redan har öppnats.
3. Öppna endosbehållaren genom att vrida av den översta delen. Var noga med att alltid hålla endosbehållaren upprätt.
4. Om inte läkare har ordinerat något annat pressa ut allt innehållet i plastendosbehållaren i nebulisatorns kammare.
5. Sätt ihop nebulisatorn och använd den som läkare har ordinerat. Inandning av en hel dos tar vanligen mellan 5 och 15 minuter.
6. 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 för varje gång för att undvika mikrobiell kontamination. Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare ska kasseras.

Eventuell kvarvarande nebulisatorlösning i nebulisatorkammaren ska kasseras.

Det är starkt rekommenderat att Salipra *inte* blandas med andra läkemedel i samma nebulisator.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna (salbutamol och/eller ipratropiumbromid), atropin eller dess derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller takyarytmi.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

Paradoxal bronkospasm

Liksom alla inhalationsläkemedel kan ipratropium/salbutamol orsaka paradoxal bronkospasm som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm uppkommer måste ipratropium/salbutamol omedelbart sättas ut och en ersättande behandling sättas in.

Dyspné

Om akut och snabbt förvärrad dyspné (tryck över bröstet) uppkommer ska patienterna instrueras att omedelbart söka läkare.

Systemiska effekter

Vid följande tillstånd ska Salipra endast användas efter noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet, i synnerhet om högre doser än de rekommenderade används:

- otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus
- nyligen genomgången hjärtinfarkt och/eller allvarlig organisk hjärt- och/eller kärlsjukdom
- hypertyreos
- feokromocytom
- ökad risk för trångvinkelglaukom
- prostatahypertrofi
- flödeshinder från urinblåsan.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter kan ses vid användning av sympatomimetika, däribland salbutamol. Uppgifter efter försäljningsstarten och publicerad litteratur redogör för en del sällsynta fall av myokardiskemi i samband med 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 härrör antingen från andningsorganen eller från hjärtat.

Ögonkomplikationer

Sällsynta fall av ögonkomplikationer har rapporterats (bl.a. mydriasis, ökat intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom och ögonsmärta) när ipratropiumbromid ensamt eller i kombination med en beta₂-agonist kommit i kontakt med ögonen.

Tecken på akut trångvinkelglaukom kan vara ögonsmärta, obehag i ögat, dimsyn, halofenomen och färgade ringar i synfältet i kombination med röda ögon på grund av konjunktival kongestion och kornealödem. Om dessa symtom uppkommer i vilken kombination som helst, bör behandling med miotika påbörjas och specialistvård sökas.

Därför ska patienterna instrueras i hur ipratropium/salbutamol används korrekt. Försiktighet måste iakttas så att ingen lösning eller aerosol kommer i kontakt med ögonen. Patienter som kan vara predisponerade för glaukom bör skydda sina ögon särskilt omsorgsfullt. Administrering av nebulisatorlösningen via ett munstycke är att föredra. Om ett sådant inte är tillgängligt och ansiktsmask används i stället, måste ansiktsmasken anslutas korrekt.

Rubbningar i magtarmkanalens motilitet

Risken för rubbningar i magtarmkanalens motilitet kan vara förhöjd hos patienter med cystisk fibros.

Hypokalemi

Behandling med beta₂-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 hypokalemiens effekter på hjärtrytmen. I dessa situationer rekommenderas övervakning av serumkaliumnivån.

Laktacidosis

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.

Dentala effekter

Karies har rapporterats vid användning av salbutamol. Det är viktigt att sköta sin munhygien noggrant och besöka tandläkaren regelbundet.

Pediatrisk population

Salipra ska inte användas till barn (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontinuerlig användning av ipratropium/salbutamol tillsammans med andra antikolinergika har inte undersökts. Därför rekommenderas inte kontinuerlig användning av ipratropium/salbutamol tillsammans med andra antikolinergika.

Beta₂-mimetika, antikolinergika, xantinderivat och kortikosteroider kan förstärka effekten av ipratropium/salbutamol. Samtidig administrering av andra betamimetika, antikolinergika och xantinderivat kan öka biverkningarnas svårighetsgrad.

Samtidig användning av betablockerare kan motverka den bronkdilaterande effekten av salbutamol. Samtidig användning av ipratropium/salbutamol och icke-kardioselektiva betablockerare bör undvikas.

Hypokalemi som förorsakats av betamimetika kan förvärras av samtidig användning av xantinderivat (t.ex. teofyllin), glukokortikosteroider och diuretika. Detta måste beaktas, särskilt när det gäller patienter med svår luftvägsobstruktion.

Hypokalemi kan öka risken för arytmier hos patienter som behandlas med digoxin. Övervakning av kaliumhalten i serum rekommenderas.

Risken för hyperglykemi ökar när ipratropium/salbutamol används i kombination med kortikosteroider.

Effekten av andra antikolinergika kan vara förstärkt.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare eller tricykliska antidepressiva, eftersom effekten av beta₂-agonister kan förstärkas.

Inhalation av anestetika som innehåller halogenerade kolväten, t.ex. halotan, trikloretylen och enfluran, kan öka mottagligheten för kardiovaskulära effekter av beta₂-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 människa är okänd. Salipra ska inte användas under

graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor (särskilt under graviditetens första trimester).

Amning

Det är okänt om ipratropiumbromid utsöndras i bröstmjolk. Salbutamol utsöndras i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med eller endast begränsad information om Salipra utsöndras i bröstmjolk eller mjölk från djur. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Salipra efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Salipra för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på human fertilitet har utförts med Salipra. Prekliniska studier 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 Salipra. Om patienten upplever ovan nämnda biverkningar bör potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner undvikas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier har varit huvudvärk, svalgirritation, hosta, muntorrhet, motilitetsrubbningar i magtarmkanalen (inklusive förstoppning, diarré och kräkningar), illamående och yrsel.

Tabell över biverkningar

Biverkningar identifierades i data från kliniska studier samt farmakovigilansdata efter godkännande för försäljning.

Biverkningarna klassificeras 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 ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System-organklass	Symtom	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion*, överkänslighet*	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi*	Sällsynta
	Laktacidosis (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Nervositet	Mindre vanliga
	Psykiska störningar*	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystem	Huvudvärk, tremor, yrsel	Mindre vanliga
Ögon	Ackommodationsrubbningar, kornealödem, glaukom*, ökat intraokulärt tryck*, mydriasis*, dimsyn*,	Sällsynta

	ögonsmärta*, konjunktival hyperemi*, halofenomen*	
Hjärtat	Palpitationer, takykardi, högt systoliskt blodtryck Arytmier, förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi*, hjärtinfarkt*, lågt diastoliskt blodtryck	Mindre vanliga Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta, dysfoni Torrhet i svalget, bronkospasm*, laryngospasm*, paradoxal bronkospasm, faryngealt ödem*	Mindre vanliga Sällsynta
Magtarmkanalen	Muntorrhet, illamående, svalgirritation, dysgeusi Diarré, kräkningar, förstoppning, motilitetsrubbnings i magtarmkanalen, oralt ödem*, stomatit*, karies	Mindre vanliga Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner Utslag, pruritus, urtikaria*, angioödem*, hyperhidros*	Mindre vanliga Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi*, muskelspasmer, muskelsvaghet*	Sällsynta
Njurar och urinvägar	Urinretention	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Sällsynta

*Biverkningen har inte rapporterats i kliniska studier med ipratropium/salbutamol. Frekvensen ”sällsynta” har beräknats utgående från det totala antalet patienter som behandlats, i enlighet med EU:s anvisningar för produktresuméer ($3/3488 = 0,00086$, vilket motsvarar ”sällsynta”).

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

Symtom

Eventuella överdoseringseffekter orsakas sannolikt av salbutamolkomponenten i läkemedlet.

Tecken på överdosering av salbutamol kan innefatta takykardi, palpitationer, arytmier, rastlöshet, sömnrubbnings och tremor särskilt i händerna men också i hela kroppen. Illamående, högt systoliskt blodtryck och lågt diastoliskt blodtryck kan också förekomma.

Ibland har psykotiska reaktioner observerats efter massiv överdosering av salbutamol.

I fall av en salbutamolöverdos kan kalium flöda till det intracellulära rummet i ökande grad, vilket leder till hypokalemi och hyperglykemi.

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 väsende andning).

Eftersom ipratropium har brett terapeutiskt fönster och appliceras topiskt, förväntas symtomen på överdosering av ipratropium (såsom muntorrhet och ackommodationsrubbningar) vara lindriga och övergående.

Behandling

Behandling med ipratropium/salbutamol ska avbrytas. Överväg kontrollmätning av pH och elektrolyter.

Behandlingen vid överdos av ett betasympatomimetikum är i huvudsak symtomatisk. Beroende på de specifika omständigheterna kan följande åtgärder övervägas:

- Hjärtsymtom orsakade av överdos av salbutamol kan behandlas med en kardioselektiv betablockerare, men en ökad risk för bronkospasm måste hållas i minnet om det gäller patienter med astma. EKG-kontroll rekommenderas för dessa patienter.
- Om mera uttalad blodtryckssänkning uppkommer rekommenderas volymsubstitution (t.ex. med plasmasubstitut).
- I fall av hypokalemi bör elektrolytbalansen övervakas, och substitution ska rekommenderas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Salbutamol är en β_2 -adrenerg agonist som verkar på luftvägarnas glatta muskulatur och resulterar i avslappning. Salbutamol ger muskelavslappning i all glatt muskulatur från trakea till de terminala bronkiolerna och skyddar mot bronkkonstriktion.

Salipra ger samtidig administrering av ipratropiumbromid och salbutamol och har effekt på såväl muskarina som β_2 -adrenerga receptorer i lungorna. Detta ger förbättrad bronkdilatation jämfört med när substanserna används var för sig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ipratropiumbromid absorberas i låg omfattning efter inhalation och den systemiska biotillgängligheten beräknas till mindre än 10 % av den administrerade dosen. Den renala utsöndringen är 46 % av dosen och terminal halveringstid är cirka 1,6 timmar efter intravenös administrering. Halveringstiden är 3,6 timmar för läkemedel och metaboliter totalt efter radiomärkning. Ipratropiumbromid korsar inte blod-hjärnbarriären.

Salbutamol absorberas snabbt och fullständigt efter inhalation. Den högsta koncentrationen av salbutamol ses inom tre timmar efter administreringen och läkemedlet utsöndras i oförändrad form i urinen efter 24 timmar. Elimineringshalveringstiden är 3-7 timmar. Salbutamol korsar blod-hjärnbarriären och uppnår koncentrationer på omkring 5 % av plasmakoncentrationen.

Samtidig nebulisering av ipratropiumbromid och salbutamolsulfat förstärker inte den systemiska absorptionen av någon av komponenterna. Den ökade farmakodynamiska aktiviteten hos Salipra beror på den kombinerade effekten av de båda läkemedlen på lungorna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Svavelsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara endosbehållarna i ytterpåsen och kartongen. Ljuskänsligt och mot avdunstning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av lågdensitetspolyeten (LDPE) innehållande 2,5 ml lösning för nebulisator, förpackade om fem i ett folieöverdraget kuvert och därefter i pappkartong.
Varje förpackning innehåller 60 stycken endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Används omedelbart efter att endosbehållaren har öppnats.
Kastas omedelbart efter den första användningen.
Delvis använda, öppnade eller skadade endosbehållare ska kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S

Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50553

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-02-26/2020-02-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-04