

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ipramol 0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluzione per nebulizzatore.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala da 2,5 ml contiene 0,5 mg di ipratropio bromuro (come monoidrato) e 2,5 mg di salbutamolo (come solfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Fiala in polietilene a bassa densità, contenente una soluzione incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipramol è indicato negli adulti e adolescenti/bambini sopra i 12 anni di età.

Ipramol è indicato per il trattamento del broncospasmo nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso inalatorio.

##### Posologia

*Adulti (inclusi anziani e bambini al di sopra dei 12 anni):* il contenuto di una fiala, tre o quattro volte al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Ipramol nei bambini di età inferiore ai 12 anni, non sono state stabilite.

Modalità di Somministrazione:

Ipramol può essere utilizzato con un idoneo nebulizzatore o un ventilatore a pressione positiva intermittente dopo che la fiala monodose è stata aperta e il suo contenuto versato nel serbatoio del nebulizzatore. La somministrazione deve avvenire in conformità con le istruzioni per i dispositivi fornite dal produttore. La soluzione contenuta nelle fiale monodose è destinata unicamente all'uso inalatorio e pertanto non deve essere assunta per via orale o parenterale.

i. Preparare il nebulizzatore seguendo le istruzioni fornite dal produttore e i consigli del medico.

- ii. Separare con cautela la nuova fiala dallo strip. Mai utilizzare una fiala già aperta.
- iii. Aprire la fiala semplicemente ruotando il tappo e facendo attenzione a tenerla in posizione verticale.
- iv. Spremere tutto il contenuto della fiala di plastica nel serbatoio del nebulizzatore, salvo diversa indicazione da parte del medico.
- v. Assemblare il nebulizzatore e utilizzarlo come da istruzioni del medico. La durata del trattamento per l'inalazione di una dose completa va solitamente da 5 a 15 minuti.
- vi. Dopo l'uso, pulire il nebulizzatore secondo le istruzioni fornite dal produttore. È importante tenere pulito il nebulizzatore.

Dato che le fiale monodose non contengono conservanti, è importante utilizzare il contenuto immediatamente dopo l'apertura e usare una fiala nuova per ciascuna nebulizzazione, allo scopo di evitare contaminazioni microbiche. Le fiale monodose parzialmente utilizzate, già aperte o danneggiate devono essere eliminate.

Qualsiasi residuo di soluzione rimasto nel serbatoio del nebulizzatore deve essere eliminato.

Si raccomanda assolutamente di non mescolare Ipramol con altri medicinali nello stesso nebulizzatore.

#### **4.3 Controindicazioni**

Pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o tachiaritmia.

Ipersensibilità ai principi attivi o all'atropina ed i suoi derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Ipramol non deve essere utilizzato nei bambini (vedere paragrafo 4.2)

Ai pazienti deve essere raccomandato di consultare immediatamente il medico in caso di comparsa di dispnea acuta e in rapido peggioramento, oppure se si evidenzia una riduzione nella risposta al trattamento.

Dopo l'utilizzo possono verificarsi reazioni immediate di ipersensibilità come dimostrato da rari casi di orticaria, angioedema, eruzioni cutanee, broncospasmo, edema orofaringeo e anafilassi.

Raramente sono state segnalate alcune complicazioni a livello oculare quando l'ipratropio bromuro nebulizzato, sia da solo sia in associazione a un agonista adrenergico beta<sub>2</sub>, è stato inavvertitamente spruzzato negli occhi. Si deve spiegare ai pazienti l'uso corretto di Ipramol con il nebulizzatore e si deve loro raccomandare di evitare che la soluzione o la soluzione nebulizzata entrino in contatto con gli occhi. Per evitare un contatto non intenzionale fra il medicinale e gli occhi, è preferibile somministrare la sospensione nebulizzata mediante il boccaglio, piuttosto che attraverso la mascherina.

Tali complicazioni a livello oculare possono includere glaucoma ad angolo acuto, midriasi, vista offuscata, aumento della pressione intraoculare, dolore agli occhi e glaucoma ad angolo stretto. I pazienti predisposti al glaucoma devono essere specificamente avvisati della necessità di proteggere gli occhi. La terapia contro il glaucoma è efficace nella prevenzione del glaucoma acuto ad angolo stretto negli individui predisposti.

Dolore o fastidio agli occhi, vista offuscata, aloni o macchie colorate, insieme a occhi arrossati a causa di una congestione congiuntivale o di un edema corneale, possono essere sintomi di un glaucoma acuto

ad angolo stretto. Se si manifesta una combinazione di questi sintomi, deve essere iniziata una terapia mediante gocce oculari miotiche e il paziente deve immediatamente consultare uno specialista.

Ipramol deve essere utilizzato solo dopo una attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio se il paziente soffre delle seguenti malattie: diabete mellito controllato in modo inadeguato, recente infarto del miocardio e/o gravi patologie organiche cardiache o vascolari, ipertiroidismo, feocromocitoma, ostruzione intestinale, ipertrofia prostatica, ostruzione della vescica e rischio di glaucoma ad angolo stretto.

Occorre prestare attenzione quando Ipramol è utilizzato in pazienti affetti da patologie cardiache (cardiopia grave, patologia ischemica, aritmie). I pazienti devono sapere che in caso di comparsa di dolore toracico e/o dispnea devono rivolgersi ai servizi di pronto intervento.

Con i simpaticomimetici, incluso il salbutamolo, possono verificarsi effetti cardiovascolari. Ci sono evidenze, dai dati post-marketing e di letteratura, di ischemia miocardica associata all'uso di beta-agonisti. I pazienti con anamnesi di cardiopia grave (ad es. cardiopia ischemica, aritmia o grave insufficienza cardiaca) ai quali viene somministrato salbutamolo devono essere avvertiti circa la necessità di ricorrere al medico qualora siano colpiti da dolore toracico o altri sintomi indicativi di peggioramento della malattia cardiaca. Bisogna valutare con attenzione sintomi quali dispnea e dolore toracico, in quanto possono essere di origine respiratoria o cardiaca.

La terapia con beta<sub>2</sub>-agonisti può causare una ipokaliemia potenzialmente grave. Si raccomanda particolare cautela in caso di grave ostruzione delle vie aeree, dato che tale sintomo può essere potenziato da una terapia concomitante a base di derivati xantini, diuretici e steroidi. L'ipokaliemia può determinare una maggiore predisposizione alle aritmie nei pazienti trattati con digossina. Inoltre, l'ipossia può potenziare gli effetti dell'ipokaliemia sul ritmo cardiaco. In tali situazioni, si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

I pazienti affetti da fibrosi cistica possono essere maggiormente predisposti ai disturbi della motilità gastrointestinale e di conseguenza l'ipratropio bromuro, così come altri agenti anticolinergici, deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti.

Come con le altre terapie inalatorie sussiste un rischio di broncocostrizione indotta da inalazione o broncospasmo paradossale. Se questo accade, il paziente avvertirà un aumento immediato del respiro affannoso e respiro corto dopo il dosaggio, che dovranno essere trattati immediatamente con una terapia alternativa o con un diverso broncodilatatore ad azione rapida per via inalatoria. Ipramol deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa.

Se per tenere sotto controllo i sintomi di broncocostrizione (o broncospasmo) è necessario utilizzare dosi più elevate rispetto a quelle indicate, il piano terapeutico del paziente deve essere riconsiderato.

L'acidosi lattica è stata riportata in associazione ad alte dosi terapeutiche di beta-agonisti a breve durata d'azione somministrate per via endovenosa e inalatoria, soprattutto in pazienti trattati per una riacutizzazione del broncospasmo nell'asma severa o nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). L'aumento dei livelli di lattato può portare a dispnea e iperventilazione compensatoria, la quale potrebbe essere interpretata come un segno del fallimento del trattamento dell'asma e può portare a inappropriati aumenti di frequenza di somministrazione del beta-agonista a breve durata d'azione. Si raccomanda pertanto che i pazienti siano monitorati per lo sviluppo di lattato sierico elevato e conseguente insorgenza di acidosi metabolica in questo contesto.

L'uso di Ipramol può dare risultati positivi per quanto riguarda il salbutamolo nei test per l'abuso non clinico di sostanze, ossia per migliorare il rendimento atletico (doping).

### Popolazione pediatrica

Ipramol non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 12 anni (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'impiego concomitante di corticosteroidi, agonisti beta<sub>2</sub>-adrenergici anticolinergici e derivati xantini può potenziare l'effetto di Ipramol sulla funzione delle vie aeree e aumentare la gravità degli effetti indesiderati. A causa di una opposta interazione farmacodinamica con elementi del salbutamolo, può verificarsi una riduzione potenzialmente grave dell'effetto terapeutico durante la somministrazione concomitante di betabloccanti, come propranololo.

Il salbutamolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti che seguono una terapia a base di inibitori delle monoamino ossidasi o antidepressivi triciclici, dato che l'effetto degli agonisti beta<sub>2</sub>-adrenorecettori può risultare potenziato.

L'inalazione di anestetici contenenti idrocarburi alogenati, per esempio alotano, tricloroetilene ed enflurano, può aumentare la suscettibilità agli effetti indesiderati cardiovascolari provocati dai beta<sub>2</sub>-agonisti; in questi casi è dunque necessario uno stretto monitoraggio. In alternativa, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Ipramol prima dell'intervento chirurgico.

La terapia con beta<sub>2</sub>-agonisti può causare una ipokaliemia potenzialmente grave. Si raccomanda particolare cautela in caso di grave ostruzione delle vie aeree, dato che tale sintomo può essere potenziato da una terapia concomitante a base di derivati xantini, diuretici e steroidi. Possono verificarsi aritmie potenzialmente gravi in caso di somministrazione concomitante di digossina e Ipramol. Il rischio di interazione è aumentato dall'ipokaliemia e deve essere regolarmente monitorato. L'ipokaliemia può indurre una maggiore sensibilità alle aritmie in pazienti trattati con digossina.

L'effetto di altri prodotti anticolinergici può risultare potenziato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti relativi all'utilizzo di ipratropio bromuro con salbutamolo nelle donne in gravidanza (nelle prime fasi della gravidanza). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Ipramol non deve essere utilizzato in gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario, e la sua prescrizione alle donne gravide deve essere effettuata con cautela (specialmente nel primo trimestre).

Negli studi sugli animali, sono stati rilevati alcuni effetti nocivi sul feto a dosaggi molto alti.

##### Allattamento

Non è noto se l'ipratropio bromuro sia escreto nel latte umano. Il salbutamolo è escreto nel latte materno. Sono disponibili informazioni insufficienti/limitate relativamente all'escrezione di Ipramol nel latte umano o animale. Non è quindi possibile escludere rischi per il lattante. La decisione in merito alla continuazione/interruzione dell'allattamento al seno e alla continuazione/interruzione della terapia con Ipramol deve tener conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Ipramol per la madre.

##### Fertilità

Non noto.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati che possono presentarsi effetti indesiderati quali vertigini, disturbi dell'accomodazione, midriasi e visione offuscata durante il trattamento con Ipramol. Se i pazienti presentano gli effetti indesiderati sopra menzionati, devono evitare gli incarichi potenzialmente pericolosi come guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati nella tabella sottostante sulla base della classificazione per sistemi e organi MedRA e della frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Sintomi</b>
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità che comprende angioedema della lingua, delle labbra e del viso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipokaliemia
	Non nota	Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Non comune	Irrequietezza
	Raro	Disturbi della memoria, ansia, iperattività nei bambini
Disturbi del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, capogiro, tremore
Patologie dell'occhio	Raro	Disturbi dell'accomodazione, dolore agli occhi, midriasi, aumento della pressione intraoculare, glaucoma ad angolo chiuso
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni, tachicardia
	Raro	Aritmie, riduzione della pressione diastolica, vasodilatazione periferica, aritmie cardiache (che includono fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare e extrasistole) e patologia ischemica coronarica
	Non nota	Ischemia del miocardio (vedere Paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse, disfonia
	Raro	Broncospasmo, laringospasmo, dispnea, broncospasmo paradossico (ad es.: broncospasmo indotto dall'inalazione)
Disturbi gastrointestinali	Non comune	Bocca secca, nausea, irritazione della bocca e della gola.

	Raro	Vomito, disturbi della motilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzioni cutanee, orticaria, prurito, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Mialgia, crampi muscolari e debolezza
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Esami diagnostici	Non comune	Pressione sanguigna sistolica aumentata
	Raro	Pressione sanguigna diastolica diminuita

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono improbabili effetti acuti da sovradosaggio dell'ipratropio bromuro, grazie al suo scarso assorbimento sistemico dopo l'inalazione o l'assunzione per via orale. È dunque probabile che qualsiasi effetto da sovradosaggio sia dovuto alla presenza di salbutamolo.

Il sintomo più significativo di un elevato sovradosaggio di salbutamolo è la tachicardia riflessa.

Le manifestazioni da sovradosaggio del salbutamolo possono includere dolore anginoso, ipertensione, ipotensione, ipokaliemia, tachicardia, aritmia, dolore al torace, tremore, rossore, irrequietezza e vertigini. I pazienti devono essere quindi attentamente monitorati per i potenziali effetti indesiderati provocati dal sovradosaggio di salbutamolo.

L'acidosi metabolica è stata osservata anche a causa del sovradosaggio di salbutamolo, tra cui l'acidosi lattica che è stata segnalata in associazione ad alte dosi terapeutiche così come al sovradosaggio di beta-agonisti a breve durata d'azione. Pertanto, il monitoraggio per l'elevato livello di lattato sierico e la conseguente insorgenza di acidosi metabolica (in particolare se c'è persistenza o peggioramento della tachipnea nonostante la risoluzione di altri segni di broncospasmo come il respiro sibilante) può essere indicato come sovradosaggio.

L'ipokaliemia può manifestarsi dopo il sovradosaggio di salbutamolo e quindi deve essere monitorato il livello di potassio nel siero.

L'antidoto d'elezione raccomandato per il sovradosaggio del salbutamolo è un betabloccante cardioselettivo, ma occorre procedere con cautela quando si somministrano questi medicinali a pazienti con anamnesi di broncospasmo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Salbutamolo e Ipratropio bromuro per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie

Codice ATC: R03A L02.

L'ipratropio bromuro è un anticolinergico che inibisce i riflessi mediati dal nervo vago, agendo come antagonista dell'azione muscarinica dell'acetilcolina. La broncodilatazione conseguente all'inalazione di ipratropio bromuro è principalmente locale, selettiva per il polmone, e non è di natura sistemica.

Il salbutamolo è un agonista beta<sub>2</sub>-adrenorecettore che agisce sulla muscolatura liscia delle vie aeree, provocando un rilassamento. Il salbutamolo rilassa tutti i muscoli lisci dalla trachea ai bronchioli terminali, e protegge dagli stimoli broncocostrittori.

Ipramol consente l'assunzione simultanea di ipratropio bromuro e di salbutamolo solfato, esplicando i suoi effetti sui recettori sia muscarinici sia beta<sub>2</sub>-adrenorecettori nel polmone. Questo medicinale determina una broncodilatazione maggiore rispetto a quella provocata da ciascun farmaco assunto singolarmente.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'ipratropio bromuro viene rapidamente assorbito dopo l'inalazione, ma si stima che la sua biodisponibilità sistemica sia inferiore al 10% della dose somministrata. L'escrezione renale è pari al 46% della dose; l'emivita di eliminazione terminale è di circa 1,6 ore dopo la somministrazione per endovena. L'emivita è di 3,6 ore per il medicinale nel suo complesso e per i metaboliti, dopo la radiomarcatura. L'ipratropio bromuro non attraversa la barriera ematoencefalica.

Dopo l'inalazione, il salbutamolo è assorbito in modo rapido e completo. Le concentrazioni plasmatiche massime del salbutamolo si rilevano entro 3 ore dalla somministrazione e il medicinale viene escreto in forma invariata attraverso l'urina, dopo 24 ore. L'emivita di eliminazione è di 3-7 ore. Il salbutamolo oltrepassa la barriera ematoencefalica, raggiungendo concentrazioni pari a circa il 5% delle concentrazioni plasmatiche.

La nebulizzazione concomitante di ipratropio bromuro e salbutamolo solfato non potenzia l'assorbimento sistemico dei due agenti. L'aumentata attività farmacodinamica di Ipramol è dovuta all'effetto locale combinato di entrambi i medicinali sul polmone.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nessuno stabilito.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido cloridrico diluito per la regolazione del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare. Conservare al di sotto dei 25°C.  
Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in polietilene a bassa densità, chiamata Steri-Neb, contenente 2,5 ml di soluzione, contenuta in strip da 5 fiale ciascuno, avvolti in bustina protettiva, poi contenuta in scatole di cartone contenenti 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o 60 Steri-Neb e 2x30 confezioni-fiale, contenute in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Dato che le fiale monodose non contengono conservanti, è importante utilizzare il contenuto immediatamente dopo l'apertura e utilizzare una fiala nuova per ogni nebulizzazione, per evitare contaminazioni microbiche. Le fiale monodose utilizzate parzialmente, già aperte o danneggiate devono essere eliminate e smaltite conformemente alle disposizioni locali.

Dopo l'uso, pulire il nebulizzatore secondo le istruzioni fornite dal produttore, come segue: lavare il boccaglio orale con acqua calda. Se si utilizza del sapone, il boccaglio deve essere risciacquato accuratamente con acqua. Una volta asciutto, riposizionare il cappuccio sul boccaglio.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 20 fiale steri-neb – AIC 039021011  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 60 fiale steri-neb – AIC 039021023  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 5 fiale steri-neb – AIC 039021035  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 10 fiale steri-neb – AIC 039021047  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 15 fiale steri-neb – AIC 039021050  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 25 fiale steri-neb – AIC 039021062  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 30 fiale steri-neb – AIC 039021074  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 40 fiale steri-neb – AIC 039021086  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 50 fiale steri-neb – AIC 039021098  
0,5 mg/2,5 mg in 2,5 ml soluz. per nebulizzatore 2x30 fiale steri-neb – AIC 039021100

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2009

Data del rinnovo più recente: 12 luglio 2012

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**