

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Combipramol 0.5 mg/2,5 mg per 2,5 ml soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E \ QUANTITATIVA

Ogni fiala monodose 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.

Una fiala da 2,5 ml contiene 2,5 ml di soluzione per nebulizzatore incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Combipramol soluzione per nebulizzatore è indicato per il trattamento del broncospasmo in pazienti che soffrono di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che richiede trattamento regolare sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

La dose raccomandata è:

Adulti (inclusi gli anziani) e bambini di età superiore ai 12 anni: 1 fiala tre o quattro volte al giorno.

Bambini di età inferiore a 12 anni: Non c'è esperienza sull'uso di Combipramol soluzione per nebulizzatore in bambini di età inferiore a 12 anni.

Somministrazione:

Combipramol soluzione per nebulizzatore può essere somministrato con un nebulizzatore adatto o con un ventilatore a pressione positiva intermittente dopo che una fiala monodose è stata aperta e il suo contenuto trasferito nella camera nebulizzatrice. La somministrazione deve essere in accordo con le istruzioni del produttore del dispositivo. La soluzione nella fiala monodose è predisposta solo per uso inalatorio e non deve essere assunto per via orale o somministrato per via parenterale.

1. Preparare il nebulizzatore seguendo le istruzioni del produttore e il consiglio del medico.
2. Separare con attenzione una fiala nuova dalla striscia. Non usare mai una fiala che è già stata aperta.
3. Aprire la fiala semplicemente ruotando il tappo, facendo sempre attenzione a tenerla in posizione verticale.
4. A meno che diversamente indicato dal suo medico, faccia fuoriuscire tutto il liquido dalla fiala di plastica nella camera nebulizzatrice.
5. Assemblare il nebulizzatore e usarlo come indicato dal suo medico.
6. Dopo la nebulizzazione, pulire il nebulizzatore in accordo con le istruzioni del produttore. E' importante che il nebulizzatore sia mantenuto pulito.

Poiché le unità monodose non contengono conservanti è importante che il contenuto sia utilizzato immediatamente dopo l'apertura e che venga utilizzata una fiala nuova per ogni somministrazione per evitare contaminazione microbica.

Le unità monodose parzialmente utilizzate, aperte o danneggiate devono essere gettate.

Tutta la soluzione rimasta nella camera nebulizzatrice deve essere gettata.

Si raccomanda vivamente di non miscelare Combipramol soluzione per nebulizzatore con altri medicinali nello stesso nebulizzatore.

4.3 Controindicazioni

Pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o tachiaritmia. Pazienti con nota ipersensibilità all'ipratropio bromuro, al salbutamolo, all'atropina o ai suoi derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere invitati a consultare un medico immediatamente nel caso di dispnea acuta, che peggiora rapidamente o se si manifesta una ridotta risposta al trattamento.

Si possono verificare immediate reazioni di ipersensibilità dopo la somministrazione come dimostrato da casi rari di orticaria, angioedema, rash, broncospasmo, edema orofaringeo e anafilassi.

C'è il rischio di broncocostrizione o paradossale broncospasmo indotti dall'inalazione, come con altre terapie di inalazione. Se questo si verifica il paziente avrà un aumento immediato di affanno e respiro corto dopo la dose che possono essere trattati immediatamente con una presentazione alternativa o con un differente broncodilatatore ad azione rapida. Combipramol soluzione per nebulizzatore deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere esaminato e se necessario deve essere istituita una terapia alternativa.

Ci sono stati episodi rari di complicanze oculari quando l'ipratropio bromuro in forma di aerosol è entrato inavvertitamente in contatto con gli occhi, da solo o in combinazione con un beta₂-agonista adrenergico. Ai pazienti deve essere indicato l'uso corretto di Combipramol soluzione per nebulizzatore con il loro nebulizzatore e devono essere avvertiti di non permettere alla soluzione o al nebulizzato di venire in contatto con gli occhi.

Tali complicazioni oculari possono includere glaucoma ad angolo chiuso, midriasi, visione offuscata, pressione intraoculare aumentata, dolore oculare e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I pazienti che possono essere sensibili al glaucoma devono essere avvertiti in modo specifico sulla necessità di protezione oculare.

La terapia antiglaucoma è efficace nella prevenzione del glaucoma acuto ad angolo chiuso in individui suscettibili.

Il dolore agli occhi o il disagio, la vista offuscata, la visione di aloni o immagini colorate in associazione all'arrossamento degli occhi dovuto a congestione congiuntivale ed edema corneale, possono essere segni di un glaucoma ad angolo chiuso acuto. Nel caso di insorgenza di una qualsiasi combinazione di questi sintomi deve essere iniziato un trattamento con delle gocce miotiche e si deve interpellare immediatamente il parere di uno specialista.

Nelle seguenti condizioni, Combipramol soluzione per nebulizzatore deve essere utilizzato solo dopo una attenta valutazione del rischio/beneficio: diabete mellito non adeguatamente controllato, infarto del miocardio recente e/o gravi disordini organici cardiaci o vascolari, ipertiroidismo, feocromocitoma, ipertrofia prostatica, ostruzione al deflusso urinario della vescica e rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

La terapia con β_2 -agonisti può portare a ipokaliemia potenzialmente grave. Si consiglia particolare attenzione nell'ostruzione grave delle vie aeree, poiché questo effetto può essere aumentato dal trattamento concomitante con derivati xantинici, diuretici e steroidi.

L'ipokaliemia può causare un'aumentata sensibilità alle aritmie in pazienti trattati con digossina. In aggiunta l'ipossia può aggravare gli effetti di ipokaliemia sul ritmo cardiaco. Si raccomanda che i livelli sierici di potassio siano monitorati in tali situazioni.

Poiché pazienti con fibrosi cistica sono predisposti ai disturbi della motilità gastrointestinale, l'ipratropio bromuro, così come per gli altri anticolinergici, deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Se fosse necessario utilizzare dosi più alte di quelle raccomandate per controllare i sintomi di broncocostrizione (o broncospasmo) il piano di trattamento del paziente deve essere rivalutato.

Si possono osservare effetti cardiovascolari con farmaci simpaticomimetici, incluso salbutamolo. C'è qualche evidenza da dati postmarketing e letteratura pubblicata di rari casi di ischemia del miocardio associata a salbutamolo. I pazienti con patologie cardiache gravi preesistenti (es. patologia ischemica cardiaca, aritmia o insufficienza cardiaca grave) che stanno assumendo salbutamolo devono essere avvertiti di chiedere il consiglio del medico se provano dolore al petto o altri sintomi di peggioramento della malattia cardiaca. Deve essere fatta attenzione alla valutazione

di sintomi quali dispnea e dolore al petto, poiché questi possono avere origine respiratoria o cardiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante in aggiunta di β_2 agonisti, di corticosteroidi, di anticolinergici e derivati xantini può aumentare l'effetto di Combipramol soluzione per nebulizzatore sulla funzionalità delle vie aeree e può aumentare la gravità degli effetti indesiderati. A causa dell'interazione farmacodinamica di opposizione con il principio attivo salbutamolo si può verificare una riduzione dell'effetto potenzialmente grave durante la somministrazione concomitante di beta-bloccanti come propanololo.

Il salbutamolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che vengono trattati con inibitori delle monoamminossidasi o antidepressivi triciclici poiché questi farmaci possono aumentare l'effetto degli agonisti beta adrenergeici.

L'inalazione di anestetici contenenti idrocarburi alogenati, es. alotano, tricloroetilene e enflurano, possono aumentare la sensibilità ad effetti indesiderati cardiovascolari dei β_2 -agonisti, che devono pertanto essere monitorati attentamente. Si deve considerare, in alternativa l'interruzione di Combipramol soluzione per nebulizzatore prima di un'operazione.

La terapia con β_2 agonisti può portare ad ipokaliemia potenzialmente grave. Si raccomanda particolare cautela nell'ostruzione grave delle vie aeree, poiché questo effetto può essere aumentato dal trattamento concomitante con derivati xantini, diuretici e steroidi. L'ipokaliemia può causare un'aumentata sensibilità alle aritmie in pazienti trattati con digossina.

L'effetto di altri composti anticolinergici può essere potenziato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non ci sono dati adeguati sull'uso di ipratropio bromuro e salbutamolo in associazione in donne in gravidanza (nelle prime fasi della gravidanza). Negli studi su animali ci sono state prove di alcuni effetti dannosi sul feto a dosi molto alte. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Deve essere

esercitata cautela quando viene prescritto a donne in gravidanza (in particolar modo nel primo trimestre).

Allattamento:

Non è noto se l'ipratropio bromuro e il salbutamolo vengano escreti nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Combipramol soluzione per nebulizzatore deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento sul bambino e il beneficio della terapia con Combipramol soluzione per nebulizzatore sulla donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari

Il medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000 \leq 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipokaliemia	
Disturbi psichiatrici		Nervosismo	Influenza psicologica, es. irrequietezza, disturbi della memoria, ansia, depressione, iperattività in bambini	
Patologie	Disturbi		Dolore agli occhi,	

dell'occhio	dell'accomodazione		midriasi, aumentata pressione intraoculare, glaucoma ad angolo chiuso.	
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia	Aumentata pressione sanguigna sistolica, aritmie	Ridotta pressione sanguigna diastolica, vasodilatazione periferica	Ischemia del miocardio* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, disfonia		Broncospasmo, laringospasmo, dispnea, broncospasmo paradossale (es. broncocostrizione indotta dall'inalazione)	
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci, nausea	Vomito	Irritazione della bocca e della gola, disordini della motilità	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema della lingua, delle labbra e del viso	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Tremori	Mialgia, crampi muscolari, debolezza muscolare.	
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Capogiri	Reazioni anafilattiche, sudorazione	

* segnalata spontaneamente in dati post- marketing quindi la frequenza non è nota.

4.9 Sovradosaggio

Effetti acuti di sovradosaggio con ipratropio bromuro sono improbabili a causa del suo pessimo assorbimento sistemico sia dopo inalazione, sia dopo somministrazione orale. Gli effetti di sovradosaggio sono quindi probabilmente correlati alla componente salbutamolo.

Le manifestazioni di sovradosaggio con salbutamolo possono includere dolore da angina, ipertensione, ipotensione, ipokaliemia, tachicardia, aritmia, dolore al petto, tremori, vampate, irrequietezza e capogiri. I pazienti devono quindi essere monitorati attentamente per i potenziali effetti indesiderati da sovradosaggio di salbutamolo.

Si può verificare ipokaliemia a seguito del sovradosaggio di salbutamolo e quindi devono essere monitorati i livelli di potassio sierici. L'antidoto preferito per il sovradosaggio di salbutamolo è un betabloccante cardioselettivo, ma si deve usare cautela nel somministrare questi farmaci a pazienti con anamnesi di broncospasmo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Codice ATC: R03AK04 Adrenergici e altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.

L'ipratropio bromuro è un anticolinergico che inibisce i riflessi vagali antagonizzando l'azione muscarinica dell'acetilcolina.

La broncodilatazione dovuta all'inalazione dell'ipratropio bromuro è principalmente locale e sito specifica per il polmone e di natura non sistemica.

Il salbutamolo solfato è un beta₂ adrenergico che agisce sulla muscolatura liscia delle vie aeree che porta al rilassamento. Il salbutamolo rilassa tutta la muscolatura liscia dalla trachea ai bronchioli terminali e protegge dalla broncocostrizione.

Combipramol soluzione per nebulizzatore permette la somministrazione contemporanea di ipratropio bromuro e salbutamolo solfato producendo effetti sia sui recettori muscarinici, sia sui recettori beta₂ adrenergici del polmone. Questo permette di aumentare la broncodilatazione più di quella ottenuta con ciascun singolo agente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'ipratropio bromuro viene rapidamente assorbito dopo inalazione, tuttavia si stima che la biodisponibilità sistemica sia minore del 10% della dose somministrata. L'escrezione renale è il 46% della dose e l'emivita di eliminazione terminale è di circa 1,6 ore dopo la somministrazione endovena e l'emivita è di 3,6 ore per il farmaco totale e per i metaboliti in seguito a radiomarcatura. L'ipratropio bromuro non attraversa la barriera ematoencefalica.

Il salbutamolo solfato è rapidamente e completamente assorbito dopo inalazione. Il picco di concentrazioni plasmatiche di salbutamolo si vede entro tre ore dalla somministrazione e il farmaco viene escreto immodificato nelle urine entro 24 ore. L'emivita di eliminazione è di 3-7 ore. Il salbutamolo attraversa la barriera ematoencefalica raggiungendo concentrazioni di circa 5% delle concentrazioni plasmatiche.

La co-nebulizzazione di ipratropio bromuro e salbutamolo solfato non potenzia l'assorbimento sistemico di ciascun componente. L'attività farmacodinamica aumentata di Combipramol soluzione per nebulizzatore è dovuta all'effetto locale combinato di entrambe i farmaci sul polmone.

Compromissione della funzionalità di organi

L'ipratropio bromuro e il salbutamolo solfato vengono eliminati per escrezione renale. Si prevede una aumentata esposizione sistemica dell'ipratropio bromuro e del salbutamolo in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Si prevede una aumentata esposizione sistemica del salbutamolo in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principi attivi singolarmente, ipratropio bromuro e salbutamolo solfato, sono stati ampiamente studiati in modelli animali e non ci sono dati di sicurezza clinicamente rilevanti quando Combipramol soluzione per nebulizzatore viene utilizzato alle dosi raccomandate dai pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Combipramol soluzione per nebulizzatore non deve essere miscelato con altri farmaci nello stesso nebulizzatore

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le fiale monodose di polietilene con un tappo a vite, contenenti 2, 5 ml di soluzione.

Le fiale sono confezionate in strisce da 10 in una bustina di alluminio, confezionata in un cartone.

Le confezioni disponibili sono 10, 20, 40, 60, 80, 100 o 120 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Arrow Generics Limited

Unit 2, Eastman Way

Stevenage

Hertfordshire

SG1 4SZ

Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038265017 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 10 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

AIC n. 038265029 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 20 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

AIC n. 038265031 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 40 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

AIC n. 038265043 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 60 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

AIC n. 038265056 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 80 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

AIC n. 038265068 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 100 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

AIC n. 038265070 - "0.5 Mg/2.5 Mg Per 2.5 Ml Soluzione Per Nebulizzatore" 120 Fiale Monodose
Pe Da 2.5 Ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determina n° 2161/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2011