

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INASAL 3,75 mg/ml + 0,75 mg/ml soluzione da nebulizzare

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi: Salbutamolo                   g 0,375 (come Salbutamolo Solfato g 0,450)  
                  Ipratropio Bromuro           g 0,075

Una goccia contiene:

Salbutamolo 187,5 microgrammi

Ipratropio bromuro 37,5 microgrammi

Eccipienti con effetti noti: etil p-idrossibenzoato, metil p-idrossibenzoato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare.

La soluzione di INASAL può essere di colore giallo paglierino.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del broncospasmo nei pazienti adulti 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

#### Posologia

*Uso con nebulizzatori*

#### **Adulti**

- Per inalazione con nebulizzatori elettrici, per uso ambulatoriale o domiciliare

Diluire 5 gocce con 2 ml di acqua distillata o soluzione fisiologica sterile.

Durata della nebulizzazione 10 – 15 minuti, da ripetere 2 – 3 volte al giorno.

- Per inalazione con respiratori elettrici (Intermittent Positive Pressure Breathing), per uso ospedaliero

È possibile diluire 2 gocce con 1 ml di acqua distillata o con soluzione fisiologica sterile: effettuare 6 inspirazioni;

in alternativa, diluire 2 gocce con 5 ml; durata inalazione: 2 minuti;

oppure diluire 1 goccia con 5 ml; durata inalazione: 10 minuti.

#### *Popolazione pediatrica*

Inasal non è indicato nei bambini e negli adolescenti (età inferiore ai 18 anni).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi (ipratropio e salbutamolo), all'atropina e ai suoi derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Cardiopatie gravi.

Glaucoma.

Ipertrofia prostatica.

Sindromi di ritenzione urinaria e di occlusione intestinale.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Nei pazienti con coronaropatie, aritmie, ipertensione arteriosa, ipertiroidismo, feocromocitoma e diabete, INASAL va utilizzato solo in caso di assoluta necessità.**

Ipersensibilità:

possono verificarsi reazioni immediate di ipersensibilità come dimostrato da rari casi di orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi.

Ipokaliemia:

Alla terapia con  $\beta_2$ -agonisti può conseguire ipokaliemia, soprattutto in caso di somministrazione parenterale e per nebulizzazione. Si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di Potassio.

Broncospasmo paradossoso:

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossoso con aumento del respiro sibilante e mancanza di respiro dopo la somministrazione. INASAL deve essere interrotto immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa se necessario.

Effetti cardiovascolari:

Ci sono evidenze, da dati post marketing e dalla letteratura pubblicata, di rari casi di ischemia miocardica associata all'uso di salbutamolo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con preesistenti patologie cardiache gravi (ad es. cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave) che ricevono salbutamolo per patologie respiratorie, devono essere istruiti a riconoscere i sintomi di peggioramento della patologia cardiaca e a comunicare l'insorgenza di dolore toracico. A tal proposito è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (ove applicabile) in modo che siano consapevoli di questi sintomi.

Acidosi lattica:

**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.**

Complicanze oculari

Sono stati segnalati rari casi di complicanze oculari (es. midriasi, aumento della pressione intraoculare, glaucoma ad angolo chiuso e dolore oculare) quando ipratropio bromuro, da solo o in combinazione con un beta2-agonisti, viene a contatto con gli occhi. Dolore o fastidio agli occhi, visione offuscata, aloni visivi e immagini colorate, in associazione con occhi arrossati da

congestione congiuntivale ed edema corneale possono essere sintomi di glaucoma acuto ad angolo stretto. Se si sviluppa una qualsiasi combinazione di questi sintomi, si deve instaurare un trattamento con gocce miotiche e consultare immediatamente uno specialista. Pertanto, i pazienti devono essere adeguatamente istruiti sull'uso corretto di ipratropio/salbutamolo. È necessario prestare attenzione per garantire che nessuna soluzione entri in contatto con gli occhi. In particolar modo i pazienti che possono essere predisposti al glaucoma devono proteggersi bene gli occhi.

Effetti sulla motilità gastrointestinale

I pazienti affetti da fibrosi cistica possono essere maggiormente predisposti ai disturbi della motilità gastrointestinale

Popolazione pediatrica:

non è indicato nei bambini e negli adolescenti (età inferiore ai 18 anni).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

Inasal contiene etil p-idrossibenzoato: può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

Inasal contiene metil p-idrossibenzoato: può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

I farmaci  $\beta_2$ -agonisti e i  $\beta$ -bloccanti non selettivi, come il propranololo, non devono essere prescritti contemporaneamente in quanto si potrebbe verificare una riduzione potenzialmente grave dell'effetto terapeutico.

La somministrazione concomitante cronica con altri farmaci anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

Derivati xantini, steroidi e diuretici possono potenziare l'ipokaliemia che può conseguire all'uso di un beta agonista. I livelli sierici di digossina possono essere ridotti con l'uso concomitante di INASAL.

L'inalazione di gas anestetici contenenti idrocarburi alogenati, per esempio alotano, tricloroetilene ed enflurano, può aumentare la suscettibilità agli effetti indesiderati cardiovascolari provocati dai beta 2-agonisti.

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

L'uso di INASAL non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno.

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso concomitante di ipratropio bromuro e salbutamolo in donne in gravidanza. Per tali principi attivi, negli studi sugli animali è stata osservata la comparsa di alcuni effetti dannosi per il feto a livelli di dose molto elevati. Al termine della gravidanza l'effetto inibitorio di INASAL sulla contrazione uterina deve essere tenuto in considerazione.

Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. INASAL non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento

Non è noto se l'ipratropio bromuro sia escreto nel latte materno. Il salbutamolo è escreto nel latte materno. Poiché sono disponibili informazioni insufficienti/limitate circa l'escrezione di INASAL nel latte, non è possibile escludere rischi per il lattante. Pertanto, non se ne raccomanda l'uso nelle madri che allattano, a meno che i benefici prevedibili superino i rischi potenziali.

Fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non sono stati condotti studi dell'effetto di Inasal sulla fertilità

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

Non sono stati condotti 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 INASAL. Se i pazienti presentano uno degli effetti indesiderati sopra menzionati, devono evitare di guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA. I gruppi di frequenza sono definiti secondo la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

System organ class	Effetti indesiderati	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	cefalea, tensione, vertigine, sonnolenza, tremori muscolari, agitazione, iperattività psicomotoria	Rari
Patologie gastrointestinali	bocca secca, nausea, irritazione della bocca e della gola, disturbi della motilità intestinale (diarrea, costipazione, vomito), stomatite	Rari
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità, anafilassi e angioedema	Rari
Patologie dell'occhio	disturbi dell'accomodazione, vista annebbiata o con aloni, midriasi, glaucoma ad angolo chiuso, dolore oculare e iperemia della congiuntiva, aumento della pressione intraoculare	Rari
Patologie vascolari	vasodilatazione periferica (segnalata a seguito di somministrazione di dosaggi elevati)	Rari
Patologie cardiache	aritmie cardiache incluso fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistolica, ischemia miocardica, angina	Molto rari
Disturbi psichiatrici	irritabilità	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	ipokaliemia, acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	broncospasmo paradossale, iperventilazione subito dopo l'inalazione, tosse, disfonia, irritazione della gola, secchezza della gola	Non nota
Esami diagnostici	pressione sanguigna sistolica aumentata, pressione sanguigna diastolica diminuita	Non nota
Disordini generali e problemi al sito di somministrazione	astenia	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	reazioni cutanee, orticaria, prurito, iperidrosi	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mialgia, crampi e debolezza muscolari	Non nota
Patologie renali e urinarie	ritenzione urinaria	Non nota

### 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi, in forma transitoria, tremori, aumento della frequenza cardiaca, tachipnea e acidosi metabolica.

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.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici per aerosol in associazione con anticolinergici per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (salbutamolo ed ipratropio bromuro); codice ATC: R03AL02;

I due principi attivi che svolgono attività antibrucospastica con meccanismi diversi e cioè: un  $\beta_2$ -stimolante, come il Salbutamolo, e un anticolinergico, come Ipratropio bromuro.

Il meccanismo d'azione adrenergico-antivagale consente di intervenire direttamente sul momento patogenetico della broncostruzione sia spastica che ipersecretiva permettendo, da una parte, una riattivazione dei recettori adrenergici e, dall'altra, una riduzione del potenziale colinergico.

L'azione antispastica bronchiale sinergica del preparato è determinata dalla specificità e dal diverso meccanismo d'azione dei due componenti che avrebbero come obiettivo un effetto sui nucleotidi ciclici della cellula muscolare liscia: AMP e GMP ciclico, responsabili della dinamica bronchiale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dagli studi di cinetica risulta che salbutamolo viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e in modo graduale per via inalatoria, viene escreto principalmente per via urinaria, in parte come salbutamolo immutato, in parte come coniugato glucuronidico o solfatico, e che ipratropio bromuro viene assorbito in misura modesta sia per somministrazione orale che inalatoria, viene parzialmente metabolizzato e viene escreto sia per via renale che fecale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I due principi attivi presentano, nei più comuni animali di laboratorio, tossicità acuta, subacuta e cronica molto bassa, per cui risultano ben tollerati per le vie di somministrazione impiegate in clinica umana anche per dosi elevate e molto superiori a quelle consigliate o comunque raggiungibili nella pratica clinica.

A titolo esemplificativo la  $DL_{50}$  per via endovenosa nel ratto di una soluzione costituita da 5 parti di salbutamolo + 1 parte di ipratropio bromuro, risulta essere di 34.85 mg/kg di salbutamolo + 6.97 mg/kg di ipratropio bromuro.

La somministrazione per via parenterale di 750  $\mu$ g/kg di salbutamolo + 150  $\mu$ g/kg di ipratropio bromuro comporta solo una modesta sintomatologia tossica di tipo depressivo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etil p-idrossibenzoato, metil p-idrossibenzoato, acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il contenuto del flacone multidose può essere utilizzato entro 10 mesi dalla prima apertura del flacone; dopo tale periodo, l'eventuale residuo deve essere eliminato.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Flacone in polietilene chiuso con tappo a vite child proof dotato di contagocce. Un flacone viene confezionato in idoneo astuccio di cartone litografato, unitamente al foglio illustrativo.

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

Per evitare che il flacone sia facilmente apribile si è impiegato un contagocce per la cui apertura si richiede un movimento non istintivo, ma razionale.

Per aprire il flacone occorre esercitare contemporaneamente una pressione sulla ghiera del contagocce e una torsione in senso antiorario.

Per la chiusura del flacone si deve avvitare la ghiera, come di norma, in senso orario.

Non disperdere nell'ambiente il flacone dopo l'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

KONPHARMA S.r.l. – Via Pietro della Valle, 1 – 00193 Roma - Italia

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

AIC n. 039524018 - INASAL 3,75 mg/ml + 0,75 mg/ml soluzione da nebulizzare– flacone da 15 ml

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

Data della prima autorizzazione: 22 Febbraio 2011

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