Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ipsalvio 0,5 mg/2,5 mg otopina za nebulizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ampula s 2,5 ml otopine sadrži 3,0125 mg salbutamolsulfata što je ekvivalentno 2,5 mg salbutamola i 0,522 mg ipratropijevog bromid hidrata što je ekvivalentno 0,5 mg ipratropijevog bromida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator
Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ipsalvio otopina za nebulizator indicirana je za liječenje reverzibilnog bronhospazma povezanog s opstruktivnim plućnim bolestima u odraslih bolesnika kojima je potrebno više od jednog bronhodilatatora.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za odrasle (uključujući starije bolesnike) preporučuju se sljedeće doze:
Liječenje akutnih napadaja:
Jedna ampula s jediničnom dozom obično je dovoljna za brzo ublažavanje simptoma u većini slučajeva.
U teškim slučajevima, ako se napad ne ublaži jednom ampulom s jediničnom dozom, može biti potrebna primjena druge ampule s jediničnom dozom. U tim slučajevima bolesnik se treba odmah obratiti liječniku ili najbližoj bolnici.

Održavajuće liječenje:
Jedna ampula s jediničnom dozom tri do četiri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Ipsalvio u pedijatrijskoj populaciji nisu utvrđene.
Nema dovoljno informacija o primjeni lijeka Ipsalvio u djece; stoga ovaj lijek nije indiciran za pedijatrijsku populaciju.

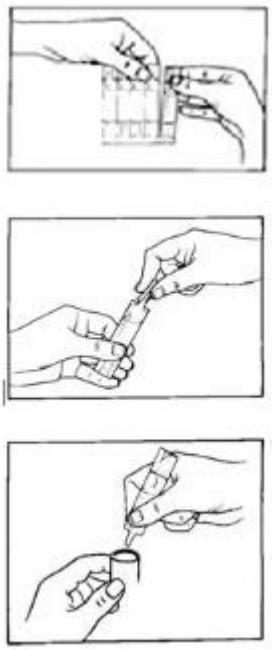
Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ipsalvio nije ispitivan kod bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega, stoga ga treba koristiti s oprezom u tim skupinama bolesnika.

U slučajevima akutne dispneje ili brzog pogoršanja dispneje, bolesnicima treba savjetovati da se odmah obrate liječniku ili najbližoj bolnici ako dodatne inhalacije lijeka Ipsalvio ne pruže odgovarajuće poboljšanje.

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

Način primjene
Ipsalvio se može primjenjivati pomoću mlaznih nebulizatora koji koriste komprimirani zrak ili komprimirani kisik (optimalna brzina protoka: 6–8 litara u minuti).

Ampule s jediničnom dozom namijenjene su samo za inhalaciju s odgovarajućim uređajima (nebulizatorima) i ne smiju se primjenjivati oralno ili parenteralno.
Sadržaj ampula s jediničnom dozom ne treba razrjeđivati za inhaliranje.
Preporučuje se da se Ipsalvio ne koristi s drugim lijekovima u istom nebulizatoru.

	1. Pripremite nebulizator za punjenje prema uputama proizvođača ili liječnika. 2. Otvorite aluminijsku vrećicu i izvadite jednu ampulu s jediničnom dozom iz stripa s 5 ampula s jediničnom dozom. 3. Otvorite ampulu s jediničnom dozom čvrstim okretanjem vrha. 4. Istisnite sadržaj ampule s jediničnom dozom u spremnik nebulizatora. 5. Pričvrstite nebulizator i koristite ga prema uputama. 6. Nakon upotrebe, bacite svu otopinu koja je ostala u spremniku i očistite nebulizator prema uputama proizvođača.

Važno je uputiti bolesnika da udiše lijek kroz usnik nebulizatora mirnim i ravnomjernim disanjem.

Važno je koristiti jednodozne spremnike odmah nakon otvaranja i koristiti novi spremnik za svaku primjenu kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija. Djelomično korišteni, otvoreni ili oštećeni jednodozni spremnici moraju se baciti.

Nema dostupnih informacija o obrascima inhalacije i taloženja u plućima s nebulizatorima koji nisu ispitani.
Korištenje drugog neispitanog nebulizatora može utjecati na taloženje djelatnih tvari u plućima, što pak može utjecati na djelotvornost i sigurnost lijeka te tada može biti potrebna prilagodba doze.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, atropin ili njegove derivate ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ipsalvio ne smiju uzimati bolesnici s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom ili tahiaritmijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

Nakon primjene lijeka Ipsalvio mogu se pojaviti trenutne reakcije preosjetljivosti, što pokazuju rijetki slučajevi urtikarije, angioedema, osipa, bronhospazma i orofaringealnog edema.

Problemi s očima
Prijavljeni su izolirani slučajevi očnih komplikacija (npr. midrijaza, povišen intraokularni tlak, glaukom uskog kuta, bol u oku) kada aerosolizirani ipratropijev bromid sam ili u kombinaciji s beta-2 adrenergičkim agonistima dospije u oči.
Znakovi akutnog glaukoma uskog kuta mogu uključivati bol ili nelagodu u oku, zamagljen vid, vizualne haloe ili slike u boji, povezane s "crvenim očima" koje nastaju zbog kongestije konjunktive i edema rožnice.
Ako se razvije bilo koja kombinacija ovih simptoma, treba započeti liječenje miotičkim kapima i odmah potražiti savjet specijalista.
Bolesnike treba naučiti kako pravilno primjenjivati Ipsalvio. Treba poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegao kontakt otopine ili aerosola s očima. Bolesnike predisponirane za glaukom treba posebno upozoriti da zaštite svoje oči.
Preporučuje se da se Ipsalvio otopina primjenjuje kroz nastavak za usta. Ako to nije moguće i koristi se maska za nebulizator, ona mora pravilno pristajati.

Sistemski učinci
U sljedećim stanjima, Ipsalvio se smije koristiti samo nakon pažljive analize rizika i koristi, posebno kada se koriste veće doze od preporučenih: slabo kontrolirana šećerna bolest, nedavni infarkt miokarda, teški srčani ili vaskularni organski poremećaji, hipertireoza, feokromocitom, rizik od glaukoma uskog kuta, hipertrofija prostate ili opstrukcija vrata mokraćnog mjehura.

Kardiovaskularni učinci
Kardiovaskularni učinci mogu se pojaviti kod simpatomimetičkih lijekova, uključujući Ipsalvio. Postoje neki dokazi, dobiveni iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet i publikacija iz literature, o rijetkim pojavama ishemije miokarda povezane sa salbutamolom. Bolesnicima s osnovnom teškom bolešću srca (npr. ishemijskom bolešću srca, tahiaritmijom ili teškim zatajenjem srca) koji primaju salbutamol za respiratornu bolest treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako osjete bol u prsnom košu ili druge simptome pogoršanja bolesti srca.
Treba obratiti pozornost na procjenu simptoma poput dispneje i boli u prsnom košu, jer oni mogu biti respiratornog ili srčanog podrijetla.

Hipokalemija
Potencijalno teška hipokalemija može se pojaviti kao posljedica liječenja beta-2 agonistima. Osim toga, hipoksija može pogoršati učinke hipokalemije na srčani ritam. U takvim se situacijama preporučuje praćenje razine kalija u serumu.

Poremećaji motiliteta gastrointestinalnog trakta
Bolesnici s cističnom fibrozom mogu biti osjetljiviji na poremećaje motiliteta gastrointestinalnog trakta. Stoga se ipratropijev bromid, kao i drugi antikolinergici, mora primjenjivati s oprezom kod ovih bolesnika.

Dispneja
Bolesnicima se mora savjetovati da se odmah obrate liječniku ili najbližoj bolnici u slučaju akutne dispneje ili brzog pogoršavanja dispneje (otežanog disanja) ili ako se pojavi smanjeni odgovor na liječenje. To bi mogao biti znak pogoršanja bolesnikove kronične opstruktivne plućne bolesti te bi mogla biti potrebna druga terapija.

Laktacidoza
Laktacidoza je prijavljena vezano uz visoke terapijske doze intravenski i nebulizacijom primijenjene terapije beta-agonistima kratkog djelovanja, uglavnom kod bolesnika liječenih zbog akutne egzacerbacije bronhospazma ili kronične opstruktivne plućne bolesti (vidjeti dio 4.8 i 4.9). Povećanje razine laktata može dovesti do dispneje i kompenzatorne hiperventilacije, što bi moglo biti pogrešno interpretirano kao znak neuspješnog liječenja astme i dovesti do neprimjerenog inteziviranja liječenja.

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

beta-agonistima kratkog djelovanja. Stoga se preporučuje praćenje bolesnika zbog mogućeg razvoja povišenih laktata u serumu i posljedične metaboličke acidoze u ovakvoj situaciji.

Ako su za kontrolu simptoma potrebne veće doze lijeka Ipsalvio od preporučenih, liječnik treba pregledati terapijski plan bolesnika.

Paradoksalni bronhospazam
Kao i kod druge inhalacijske terapije, postoji rizik od bronhokonstrikcije izazvane inhalacijom ili paradoksalnog bronhospazma. Ako se to dogodi, bolesnik će nakon doziranja osjetiti trenutno pojačanje piskanja i kratkoću daha, što treba odmah liječiti drugim oblikom ili različitim brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom. Primjenu ipratropijevog bromid/salbutamola treba odmah prekinuti, bolesnika treba pregledati i, ako je potrebno, primijeniti zamjensku terapiju.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dugotrajna istodobna primjena ipratropijevog bromida/salbutamola s drugim antikolinergičkim lijekovima nije proučavana. Stoga se dugotrajna istodobna primjena ipratropijevog bromida/salbutamola s drugim antikolinergičkim lijekovima ne preporučuje.

Istodobna primjena kortikosteroida, derivata ksantina i drugih beta-adrenergičkih i antikolinergičkih lijekova može pojačati učinak ipratropija/salbutamola i povećati težinu nuspojava.

Hipokalemija izazvana beta-agonistima može se pogoršati istodobnim liječenjem derivatima ksantina, glukokortikosteroidima i diureticima. To treba posebno uzeti u obzir kod bolesnika s teškom opstrukcijom dišnih putova.

Hipokalemija može rezultirati povećanom osjetljivošću na aritmije kod bolesnika koji uzimaju digoksin. U tim situacijama preporučuje se praćenje razine kalija u serumu.

Tijekom istodobne primjene beta-blokatora može doći do potencijalno jakog smanjenja bronhodilatacijskog učinka.

Beta-adrenergičke agoniste treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze ili tricikličke antidepresive, jer se djelovanje beta-adrenergičkih agonista može pojačati.

Udisanje halogeniranih ugljikovodičnih anestetika, poput halotana, trikloretilena i enflurana, može povećati osjetljivost na kardiovaskularne učinke beta-agonista.

Rizik od hiperglikemije povećava se kada se ipratropij/salbutamol koristi u kombinaciji s kortikosteroidima.

Učinak drugih antikolinergičkih lijekova može biti pojačan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dovoljno podataka o zajedničkoj primjeni ipratropijevog bromida i salbutamola kod trudnica (u ranim fazama trudnoće). U studijama na životinjama dokazani su neki štetni učinci na fetus pri vrlo visokim dozama. Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ipsalvio se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako nije neophodno, a potreban je oprez pri propisivanju trudnicama (osobito u prvom tromjesečju).

Salbutamol
Iskustvo s primjenom beta-agonista tijekom rane trudnoće sugerira da nema štetnog učinka pri dozama koje se obično koriste u inhalacijskoj terapiji. Visoke sistemske doze na kraju trudnoće mogu

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

uzrokovati inhibiciju kontrakcija maternice i mogu dovesti do pojave beta2-specifičnih fetalnih/neonatalnih reakcija poput tahikardije i hipoglikemije. Uz inhalacijsku terapiju u preporučenim dozama, ne očekuje se pojava ovih nuspojava na kraju trudnoće.

Ipratropijev bromid
Nema podataka o njegovoj primjeni tijekom trudnoće kod ljudi. Eksperimentalne studije na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke tijekom trudnoće. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje
Salbutamol se može koristiti tijekom dojenja. Nije poznato u kojoj se mjeri ipratropijev bromid izlučuje u majčino mlijeko. Zbog svojih farmakokinetičkih svojstava, nije vjerojatno da se velika količina izlučuje u majčino mlijeko.
Stoga se ipratropijev bromid/salbutamol može koristiti tijekom dojenja.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Ipsalvio na plodnost kod ljudi. Neklinička ispitivanja provedena s ipratropijevim bromidom i salbutamolom nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti na mogućnost pojave nuspojava poput omaglice, poremećaja očne akomodacije, midrijaze i zamagljenog vida tijekom liječenja lijekom Ipsalvio. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima. Ako bolesnici osjete bilo koju od navedenih nuspojava, trebaju izbjegavati potencijalno opasne zadatke poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Mnoge navedene nuspojave mogu se pripisati antikolinergičkim i beta-2 simpatomimetičkim svojstvima lijeka Ipsalvio. Kao i kod ostalih inhalacijskih lijekova, Ipsalvio može uzrokovati simptome lokalne iritacije. Nuspojave su identificirane na temelju podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja i farmakovigilancijskih aktivnosti u periodu nakon odobrenja lijeka.

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, iritacija grla, kašalj, suha usta, poremećaji gastrointestinalne pokretljivosti (uključujući zatvor, proljev i povraćanje), mučnina i omaglica.

Nuspojave su prikazane prema padajućem redoslijedu kliničke važnosti i kategorije učestalosti koristeći sljedeću konvenciju: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji imunološkog sustava:	Anafilaktička reakcija	Rijetko*
	Preosjetljivost	Rijetko *
Poremećaji metabolizma i prehrane:	Hipokalemija	Rijetko *
	Laktacidoza (vidjeti dio 4.4)	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji:	Nervoza	Manje često
	Mentalni poremećaj	Rijetko *
Poremećaji živčanog sustava:	Glavobolja	Manje često
	Tremor	Manje često

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

	Omaglica	Manje često
Poremećaji oka:	Poremećaj akomodacije	Rijetko
	Edem rožnice	Rijetko
	Glaukom	Rijetko *
	Povećan intraokularni tlak	Rijetko *
	Midrijaza	Rijetko *
	Zamagljen vid	Rijetko *
	Bol u oku	Rijetko *
	Hiperemija konjunktive	Rijetko *
	Vizualne aureole	Rijetko *
Srčani poremećaji:	Palpitacije	Manje često
	Tahikardija	Manje često
	Aritmija	Rijetko
	Fibrilacija atrija	Rijetko
	Supraventrikularna tahikardija	Rijetko *
	Ishemija miokarda	Rijetko *
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	Kašalj	Manje često
	Disfonija	Manje često
	Suho grlo	Rijetko
	Bronhospazam	Rijetko *
	Paradoksalni bronhospazam	Rijetko *
	Laringospazam	Rijetko *
	Faringealni edem	Rijetko *
Poremećaji probavnog sustava:	Suha usta	Manje često
	Mučnina	Manje često
	Iritacija grla	Manje često
	Proljev	Rijetko
	Povraćanje	Rijetko
	Zatvor	Rijetko
	Poremećaj motiliteta gastrointestinalnog trakta	Rijetko
	Edem usta	Rijetko
	Karijes	Rijetko
	Stomatitis	Rijetko
	Promjene okusa	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	Kožne reakcije poput:	
	- Kožni eritem	Rijetko
	- Svrbež	Rijetko
	- Urtikarija	Rijetko *
	Angioedem	Rijetko *
	Hiperhidroza	Rijetko *
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	Grčevi mišića	Rijetko
	Mišićna slabost	Rijetko *
	Mijalgija	Rijetko *
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	Zadržavanje urina	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	Astenija	Rijetko
Dijagnostički testovi:	Povišeni sistolički krvni tlak	Manje često
	Sniženi dijastolički krvni tlak	Rijetko *

* Nuspojave nisu uočene ni u jednom od odabranih kliničkih ispitivanja s ipratropijevim bromidom/salbutamolsulfatom. Učestalost je procijenjena prema smjernicama EU o sažetku opisa svojstava lijeka (3/3488 = 0,00086 odgovara "rijetko").

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi
Očekuje se da će učinci predoziranja biti prvenstveno povezani sa salbutamolom.
Očekivani simptomi predoziranja isti su kao i simptomi prekomjerne beta-adrenergičke stimulacije, a najvažniji su tahikardija, palpitacije, tremor, hipertenzija, hipotenzija, prošireni pulsni tlak, anginalna bol, aritmije i navale crvenila. Metabolička acidoza također je uočena kod predoziranja salbutamolom, uključujući laktacidozu koja je prijavljena vezano uz visoke terapijske doze, kao i predoziranja pri terapiji beta-agonistima kratkog djelovanja. Stoga, praćenje zbog moguće pojave povišenih laktata u serumu i posljedične metaboličke acidoze (osobito ako tahipneja perzistira ili se pogoršava unatoč povlačenju drugih znakova bronhospazma, kao što su piskanje pri disanju) može biti indicirano kod predoziranja.

Očekivani učinci predoziranja ipratropijevim bromidom (poput suhoće usta, poremećaja vidne akomodacije) blagi su i prolazne prirode, s obzirom na širok terapijski raspon i lokalnu primjenu.

Liječenje
Primjena sedativa, sredstva za smirenje, u težim slučajevima intenzivno liječenje.
Blokatori beta-receptora, po mogućnosti selektivni za beta 1, prikladni su kao specifični antidoti; međutim, treba uzeti u obzir moguće povećanje bronhijalne opstrukcije, a dozu treba pažljivo prilagoditi u bolesnika s bronhijalnom astmom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova. Adrenergici, inhalacijski.
ATK oznaka: R03AL02

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci
Ipratropijev bromid je kvaterni amonijev spoj s antikolinergičkim (parasimpatolitičkim) svojstvima. U nekliničkim ispitivanjima čini se da inhibira vagalno posredovane reflekse antagonizirajući djelovanje acetilkolina, neurotransmitera koji oslobađa živac vagus. Antikolinergici sprječavaju porast unutarstanične koncentracije kalcijevih iona uzrokovan interakcijom acetilkolina s muskarinskim receptorom glatkih mišića bronha. Oslobađanje kalcijevih iona posredovano je sustavom sekundarnih glasnika koji se sastoji od inozitol trifosfata (IP3) i diacilglicerola (DAG).

Bronhodilacija koja se javlja nakon inhalacije ipratropijevog bromida prvenstveno je lokalna i specifična za pluća, a ne sistemska.

Salbutamolsulfat je beta 2-adrenergički agens koji djeluje na glatke mišiće dišnih putova, uzrokujući opuštanje. Salbutamol opušta sve glatke mišiće od dušnika do terminalnih bronhiola i štiti od svih situacija bronhokonstrikcije.
Ipsalvio potiče istovremeno oslobađanje ipratropijevog bromida i salbutamolsulfata, omogućujući aditivne učinke na muskarinske i beta 2-adrenergičke receptore u plućima, što rezultira bronhodilatacijom koja je superiornija od one postignute svakom tvari zasebno.

Kontrolirana ispitivanja provedena na bolesnicima s reverzibilnim bronhospazmom pokazala su da ipratropijev bromid/salbutamolsulfat ima bronhodilatacijski učinak superiorniji od učinka svojih komponenti, bez pojačavanja nuspojava.

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
Ipratropijev bromid/salbutamolsulfat nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika.

5.2. Farmakokinetička svojstva

S farmakokinetičkog gledišta, djelotvornost uočena u kliničkim ispitivanjima s ipratropijevim bromidom/salbutamolsulfatom proizlazi iz lokalnog učinka u plućima nakon inhalacije. Nakon inhalacije, 10 do 39% doze općenito se taloži u plućima, ovisno o formulaciji, tehnici inhalacije i uređaju, dok se preostala doza taloži u usniku uređaja, ustima i gornjim dišnim putovima (orofarinksu). Dio doze taložen u plućima brzo dospijeva u cirkulaciju (unutar nekoliko minuta). Količina djelatne tvari taložena u orofarinksu polako se guta i prelazi u gastrointestinalni trakt. Posljedično, sistemska izloženost ovisi o oralnoj i plućnoj bioraspoloživosti.

Istodobna primjena ipratropijevog bromida i salbutamolsulfata ne pojačava sistemsku apsorpciju bilo koje komponente, pa je aditivni učinak ove kombinacije posljedica kombiniranog lokalnog učinka u plućima nakon inhalacije.

Ipratropij
Apsorpcija
Kumulativna bubrežna ekskrecija (0-24 h) ipratropija (srodnog spoja) iznosi približno do 46% intravenski primijenjene doze, manje od 1% oralne doze i približno 3-4% inhalirane doze. Na temelju tih podataka, ukupna sistemska bioraspoloživost oralnih i inhaliranih doza ipratropijevog bromida procjenjuje se na 2% odnosno 7 do 9%. Imajući to na umu, progutane doze ipratropijevog bromida ne doprinose značajno sistemskoj izloženosti.

Distribucija
Kinetički parametri koji opisuju dispoziciju ipratropija izračunati su iz koncentracija u plazmi nakon intravenske primjene. Opažen je brzi dvofazni pad koncentracija u plazmi. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vdss) iznosi približno 176 L (~ 2,4 L/kg). Lijek se minimalno veže (manje od 20%) na proteine plazme. Neklinička ispitivanja na štakorima i psima pokazala su da kvaterni amin ipratropija ne prelazi krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija
Nakon intravenske primjene, približno 60% doze se metabolizira, uglavnom u jetri oksidacijom. Glavni metaboliti u urinu slabo se vežu za muskarinski receptor i smatraju se neučinkovitima.

Eliminacija
Terminalno poluvrijeme eliminacije je približno 1,6 sati. Ipratropij ima ukupni klirens od 2,3 L/min i bubrežni klirens od 0,9 L/min.

U ispitivanju varijacija izlučivanja, kumulativno bubrežno izlučivanje (6 dana) radioaktivnosti povezane s lijekom (uključujući srodni spoj i sve metabolite) odgovaralo je 72,1% doze nakon intravenske primjene, 9,3% nakon oralne primjene i 3,2% nakon inhalacije. Ukupna radioaktivnost izlučena stolicom bila je 6,3% nakon intravenske primjene, 88,5% nakon oralne primjene i 69,4% nakon inhalacije. Što se tiče izlučivanja radioaktivnosti povezane s lijekom nakon intravenske primjene, glavno izlučivanje odvija se putem bubrega. Poluvrijeme eliminacije radioaktivnosti povezane s lijekom (srodni spoj i metaboliti) je 3,6 sati.

Salbutamol
Apsorpcija i distribucija
Salbutamol se brzo i potpuno apsorbira nakon oralne primjene, i inhalacijom i želučanim putem, te ima oralnu bioraspoloživost od približno 50%. Prosječna vršna koncentracija salbutamola u plazmi, 492 pg/ml, postiže se tri sata nakon inhalacije ipratropijevog bromida/salbutamolsulfata. Kinetički parametri izračunati su iz koncentracija u plazmi nakon intravenske primjene. Prividni volumen distribucije (Vz) iznosi približno 156 L (≈ 2,5 L/kg). Samo 8% lijeka veže se na proteine plazme.

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

Salbutamol prolazi krvno-moždanu barijeru, postižući koncentracije koje odgovaraju oko 5% koncentracija u plazmi.

Biotransformacija
Salbutamol se metabolizira konjugacijom u 4'-O-salbutamol sulfat. R(-) enantiomer salbutamola (levosalbutamol) se preferencijalno metabolizira i posljedično eliminira iz tijela brže od S(+) enantiomera.

Eliminacija
Nakon primjene jedne inhalacije, približno 27% procijenjene doze iz usnika izlučuje se nepromijenjeno u urinu tijekom 24 sata.
Srednje terminalno poluvrijeme iznosi približno 4 sata, sa srednjim ukupnim klirensom od 480 mL/min i srednjim bubrežnim klirensom od 291 mL/min.

Nakon intravenske primjene, izlučivanje u urinu bilo je završeno unutar približno 24 sata. Većina doze izlučena je kao srodni spoj (64,2%), a 12,0% kao sulfatni konjugat. Nakon oralne primjene, izlučivanje u urinu nepromijenjenog lijeka i sulfatnog konjugata bilo je 31,8% odnosno 48,2% doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost ipratropijevog bromida/salbutamolsulfata nakon primjene jednokratne inhalacije ispitana je na štakorima i psima. Do najviše tehnički izvedive doze (štakor: 887/5397 mikrograma/kg ipratropijevog bromida/salbutamola, pas: 164/861 mikrograma/kg ipratropijevog bromida/salbutamola) nisu uočeni sistemski toksični učinci, a kombinacija je lokalno dobro podnošena. Približna LD_{50} vrijednost, nakon intravenske primjene, izračunata je za svaku tvar pojedinačno, u rasponu od 12 do 20 mg/kg za ipratropijev bromid te između 60 i 73 mg/kg za salbutamolsulfat, ovisno o testiranoj vrsti (miš, štakor, pas).

Dva 13-tjedne ispitivanja inhalacijske toksičnosti provedena su na štakorima i psima s kombinacijom ipratropijevog bromida i salbutamolsulfata. U tim ispitivanjima srce je bilo ciljni organ. Kod štakora, s dozama u rasponu od 34/197 do 354,5/2604 mikrograma/kg/dan ipratropijevog bromida/salbutamolsulfata, došlo je do povećanja težine srca neovisnog o dozi, bez ikakvih koreliranih histopatoloških promjena. Kod pasa, s dozama u rasponu od 32/198 do 129/790 mikrograma/kg/dan ipratropijevog bromida/salbutamolsulfata, uočeno je blago povećanje broja otkucaja srca, a kod viših doza uočeno je histopatološki uočljivo ožiljavanje i/ili fibroza u papilarnom mišiću lijeve klijetke, ponekad praćeno mineralizacijom.

Kardiovaskularni rezultati dobiveni u gore navedenim ispitivanjima dobro su poznati za beta-adrenergičke agense poput salbutamola. Toksikološki profil ipratropijevog bromida također je dobro poznat dugi niz godina i karakteriziran je tipičnim antikolinergičkim učincima, poput suhoće sluznice glave, midrijaze, *keratoconjunctivitisa sicca* (suhoće oka) samo kod pasa, smanjenog tonusa i inhibicije gastrointestinalne pokretljivosti kod štakora.

Reproduktivna toksikološka ispitivanja provedena su za obje pojedinačne komponente ipratropijevog bromida/salbutamolsulfata. Salbutamolsulfat uzrokovao je rascjep nepca kod miševa s visokim potkožnim dozama, počevši od doza unutar preporučenog raspona maksimalnih inhalacijskih doza za odrasle (na temelju mg/m^2). Međutim, ovaj fenomen je dobro poznat i javlja se i nakon primjene drugih beta-adrenergičkih spojeva. Danas se pretpostavlja da je ovaj učinak uzrokovan povećanjem razine kortikosterona u majke i da ga treba tumačiti kao posljedicu stresa, što nije relevantno za druge vrste. Osim ovih rezultata, ispitivanja sa salbutamolsulfatom i ipratropijevim bromidom otkrila su samo marginalne, ako ih uopće ima, učinke na embrije, fetuse i štence, a ti su se učinci javljali pri dozama toksičnim za majku.

Obje tvari su pojedinačno ispitane u brojnim *in vivo* i *in vitro* ispitivanjima genotoksičnosti. Ni salbutamolsulfat ni ipratropijev bromid nisu pokazali nikakve znakove mutagenih svojstava. Osim

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

toga, ipratropijev bromid/salbutamolsulfat nisu pokazali genotoksičnu aktivnost u *in vitro* ispitivanjima.

Salbutamolsulfat i ipratropijev bromid su pojedinačno ispitani na kancerogena svojstva u raznim studijama karcinogeneze. Nakon oralne primjene salbutamolsulfata štakorima, ali ne i miševima, hrčcima i psima, uočena je povećana incidencija leiomioma mezovarija pri dozama približno >20 puta većim od preporučene maksimalne inhalacijske doze za odrasle. Razvoj leiomioma mogao se spriječiti istovremenom primjenom beta-blokatora. Ovi rezultati smatrani su specifičnim za vrstu i stoga klinički neznačajnim, te posljedično nisu doveli do ikakvih ograničenja kliničke primjene salbutamolsulfata.

Ipratropijev bromid nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal kada se oralno ispitao na miševima i štakorima. Nisu pronađeni dokazi imunotoksikoloških učinaka s ipratropijevim bromidom/salbutamolsulfatom ili njegovim pojedinačnim djelatnim tvarima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
Natrijev klorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Sadržaj pojedinačne ampule mora se upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ipsalvio se isporučuje u plastičnim (polietilen niske gustoće (LDPE)) ampulama za jednokratnu primjenu, od kojih svaka sadrži 2,5 ml otopine.
Strip s 5 ampula s jediničnom dozom pakiran je u vrećicu (poliester/ADH/aluminij/ADH/PE), koja se zatim stavlja u kutiju.
Veličine pakiranja su: 10, 20, 30 ili 60 ampula u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.,
Radnička cesta 47,
10000 Zagreb,
Hrvatska

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-896813737

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
23 - 04 - 2026
ODOBRENO