

Склад

діючі речовини: іпратропію бромід, сальбутамол;

1 ампула 2,5 мл містить 0,5 мг іпратропію броміду (у вигляді іпратропію броміду моногідрату) та 2,5 мг сальбутамолу (у вигляді сальбутамолу сульфату);

допоміжні речовини: натрію хлорид, розчин кислоти хлористоводневої 1N, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Розчин для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий та вільний від видимих часток розчин.

Фармакотерапевтична група

Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби у комбінації з антихолінергічними засобами. Код АТХ R03A L02.

Фармакодинаміка

Іпратропію бромід є антихолінергічним засобом, що пригнічує рефлекси, опосередковані блукаючим нервом, виступаючи антагоністом мускаринової дії ацетилхоліну. Після інгаляції із застосуванням іпратропію броміду бронходилатація зумовлена переважно місцевою специфічною дією в легенях, несистемною за своєю природою.

Сальбутамол є β_2 -агоністом адренорецепторів, що діє на гладку мускулатуру дихальних шляхів, викликаючи її розслаблення. Сальбутамол розслабляє всі гладкі м'язи від трахеї до кінцевих бронхіол і захищає від дії бронхозвужувальних агентів.

Застосування препарату Іпріксон Неб забезпечує одночасний вплив іпратропію броміду та сальбутамолу сульфату, а отже, вплив на мускаринові та β_2 -адренергічні рецептори легень. У результаті цього впливу посилюється бронхолітичний ефект, який би виникав при застосуванні кожної з речовин окремо.

Фармакокінетика

Іпратропій

Абсорбція

На основі цілковитої кількості речовини, що виводиться нирками (0-24 години), яка становить 3-4 %, зроблено висновок, що загальна системна біодоступність іпратропію після інгаляції становить 7-9 %.

Розподіл

Кінетичні параметри, що характеризують розподіл іпратропію броміду, розраховані на основі показників концентрації у плазмі після внутрішньовенного введення. Відмічено раптове двофазне зниження концентрації у плазмі.

Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{dss}) становить приблизно 176 л ($\approx 2,4$ л/кг). Препарат мінімально (менше 20 %) зв'язується з білками плазми крові. Доклінічні дані вказують, що четвертинний амін іпратропію не проникає крізь плаценту або гематоенцефалічний бар'єр.

Метаболізм

Загальний кліренс іпратропію становить 2,3 л/хв, натомість нирковий кліренс - 0,9 л/хв. Після інгаляції близько 87-89 % дози біотрансформується, переважно в печінці шляхом окиснення.

Виведення

Після інгаляційного введення близько 3,2 % радіоактивного міченого засобу, за яку відповідає вихідна сполука і метаболіти, виділяються із сечею. Цей шлях введення відповідає за загальну радіоактивність, що виводиться із калом. Період напіввиведення радіоактивного міченого засобу після інгаляційного введення становить 3,2 години. Основні метаболіти, що виділяються із сечею, слабо зв'язуються з мускариновими рецепторами і вважаються неактивними.

Сальбутамол

Абсорбція

Сальбутамол швидко і повністю абсорбується після перорального, інгаляційного та ентерального прийому, а його біодоступність після перорального прийому становить близько 50 %. Середній показник пікової концентрації сальбутамолу в плазмі крові становив 492 пг/мл та спостерігався через 3 години після інгаляційного застосування комбінації іпратропію броміду і сальбутамолу сульфату.

Розподіл

Кінетичні параметри розраховані на основі концентрації в плазмі після внутрішньовенного введення. Уявний об'єм розподілу (V_z) становить приблизно 156 л ($\approx 2,5$ л/кг). Лише 8 % препарату зв'язується з білками плазми. У доклінічних дослідженнях виявлено приблизно 5% плазмових концентрацій сальбутамолу в мозку. Однак за цю концентрацію відповідає ймовірно розподіл речовини у позаклітинній рідині в мозку.

Метаболізм і виведення

Після інгаляції разової дози приблизно 27 % дози, що потрапляє у загубник, виводиться у незміненому вигляді із сечею протягом 24 годин. Період напіввиведення становить у середньому приблизно 4 години, середній загальний кліренс 480 мл/хв, в той час як нирковий кліренс - 291 мл/хв. Сальбутамол одночасно метаболізується до сальбутамолу 4'-О-сульфату. Біотрансформації в основному підлягає R(-) енантиомер сальбутамолу (левосальбутамол), тому від швидше виводиться з організму, ніж S(+) енантиомер. Після внутрішньовенного введення сальбутамол виводиться із сечею протягом 24 годин. Більша частина дози виводиться у незміненому вигляді (64,2 %), натомість 12,0 % дози виводиться у вигляді сульфату. Після перорального введення із сечею виводиться 31,8 % та 48,2 % дози препарату у незміненому вигляді та у формі сульфату відповідно. Спільна інгаляція іпратропію броміду і сальбутамолу сульфату не підсилює системну абсорбцію кожного із компонентів. Підвищена фармакодинамічна активність препарату Іпріксон Неб зумовлена комбінованою місцевою дією обох препаратів на легені.

Показання

Іпріксон Неб показаний для лікування бронхоспазму у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які потребують терапії на основі іпратропію броміду і сальбутамолу.

Протипоказання

- Гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія або тахіаритмія;
- підвищена чутливість до іпратропію броміду, сальбутамолу, атропіну і його похідних;
- дитячий вік до 12 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Довготривале застосування лікарського засобу Іпріксон Неб з іншими антихолінергічними засобами не досліджувалося, тому не рекомендується приймати його з іншими антихолінергічними засобами протягом тривалого часу.

Одночасне застосування агоністів β 2-адренорецепторів, кортикостероїдів, антихолінергічних засобів і похідних ксантину може посилити дію препарату Іпріксон Неб на дихальні шляхи та посилити серйозність побічних ефектів. Через антагоністичну фармакодинамічну взаємодію із сальбутамолом при супутньому лікуванні β -блокаторами, такими як пропранолол, можливе значне зниження ефективності препарату.

Сальбутамол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, яких лікують інгібіторами моноаміноксидази або трициклічними антидепресантами, оскільки дія агоністів β 2-адренорецепторів може посилюватись.

Інгаляційний наркоз із застосуванням анестезуючих речовин, що містять галогенізовані вуглеводи, таких як галотан, трихлоретилен та енфлуран, може підвищувати ризик серцево-судинних побічних ефектів β 2-агоністів, у зв'язку з чим потрібен ретельний контроль стану пацієнтів. Як альтернативу можна припинити застосування препарату Іпріксон Неб перед проведенням хірургічної операції.

Внаслідок терапії із застосуванням β 2-агоністів може розвинути потенційно серйозна гіпокаліємія. Особливу обережність слід виявляти при серйозній обструкції дихальних шляхів, оскільки цей ефект може посилюватися при одночасному застосуванні похідних ксантину, діуретиків і стероїдів. У разі одночасного застосування дигоксину та препарату Іпріксон Неб може виникати потенційно серйозна аритмія. Ризик взаємодії посилюється у разі гіпокаліємії, тому необхідний регулярний моніторинг концентрації калію в крові пацієнта. Гіпокаліємія може викликати підвищений ризик аритмій у пацієнтів, яких лікують дигоксином.

Особливості застосування

Засіб Іпріксон Неб не слід застосовувати дітям до 12 років. (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Слід пояснити хворому, що у разі гострої задишки, яка швидко погіршується, або явного зниження реакції на препарат необхідно звернутися до лікаря.

Гіперчутливість

Після застосування препарату рідко можливі реакції гіперчутливості негайного типу, що проявляються кропив'янкою, ангіоневротичним набряком,

висипаннями, бронхоспазмом, орофарингеальним набряком та анафілаксією.

Парадоксальний бронхоспазм

Як і у разі інших видів інгаляційної терапії, існує ризик викликаного інгаляцією препарату парадоксального бронхоспазму. Якщо це станеться, у пацієнта одразу після застосування препарату посиляться хрипи і задишка, які слід негайно взяти під контроль, застосувавши інгаляційний бронхорозширювальний засіб швидкої дії. Застосування препарату Іпріксон Неб слід негайно припинити, оцінити стан пацієнта і у разі необхідності призначити альтернативну терапію.

Офтальмологічні ускладнення

Також зрідка повідомляли про низку офтальмологічних ускладнень (мідріаз, нечіткість зору, вузькокутова глаукома та біль в очах), коли іпратропію бромід у вигляді аерозолі, окремо або у комбінації з β 2-адренергічним агоністом, випадково потрапляв у очі. Тому пацієнтів слід інструктувати, як правильно застосовувати препарат Іпріксон Неб за допомогою небулайзера, і попереджати про те, що розчин або його краплини при розпиленні не повинні потрапити в очі. Щоб уникнути випадкового потрапляння препарату в очі, краще застосовувати розчин за допомогою загубника, а не лицьової маски.

Такі офтальмологічні ускладнення можуть включати гостру вузькокутову глаукому, мідріаз, нечіткість зору, підвищений внутрішньоочний тиск, біль в очах та вузькокутову глаукому. Пацієнтів із ризиком виникнення глаукоми слід попереджати про необхідність захисту для очей. Таким пацієнтам для попередження гострої вузькокутової глаукоми ефективною є антиглаукомна терапія.

Біль або дискомфорт в очах, нечіткий зір, поява характерного ореолу або кольорових плям у поєднанні з почервонінням очей через кон'юнктивальну гіперемію або набряк рогівки можуть бути розцінені як ознаки розвитку гострої вузькокутової глаукоми. У разі появи комбінації зазначених симптомів необхідно розпочати лікування міотичними засобами у вигляді очних крапель і негайно пройти огляд у спеціаліста.

Стани, при яких препарат Іпріксон Неб можна використовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків: цукровий діабет без адекватного контролю, нещодавно перенесений інфаркт міокарда та/або серйозні органічні серцеві або судинні розлади, гіпертиреоз, феохромоцитома, кишкова непрохідність, гіпертрофія простати, порушення відтоку із сечового міхура і ризик вузькокутової глаукоми.

Системна дія

Стани, при яких препарат Іпріксон Неб можна використовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків: цукровий діабет без адекватного контролю, нещодавно перенесений інфаркт міокарда та/або серйозні органічні серцеві або судинні розлади, гіпертиреоз, феохромоцитома, ризик вузькокутової глаукоми, гіпертрофія простати або обструкція шийки сечового міхура.

Вплив на серцево-судинну систему

Слід бути обережними при застосуванні препарату Іпріксон Неб пацієнтам із серцевими захворюваннями (серйозне серцеве захворювання, ішемічна хвороба, аритмії). Пацієнтів слід попередити, що при появі болю в грудях та/або задишки необхідно терміново звернутися за медичною допомогою.

При застосуванні симпатоміметичних засобів, у тому числі препарату Іпріксон Неб, можливі серцево-судинні ефекти. В досвіді післяреєстраційного застосування та в опублікованій літературі існують деякі докази появи рідких випадків ішемії міокарда у зв'язку з прийомом сальбутамолу. Пацієнти із серйозним серцевим захворюванням (таким як ішемічна хвороба серця, аритмії або тяжка серцева недостатність), які отримують сальбутамол для лікування дихальної системи, повинні знати, що у разі появи болю в грудях або інших симптомів погіршення серцевого захворювання їм необхідно звертатися до лікаря. Слід звертати особливу увагу на оцінку таких симптомів, як задишка і біль у грудях, оскільки вони можуть свідчити про порушення з боку дихальних шляхів або серця.

Гіпокаліємія

Внаслідок терапії із застосуванням β_2 -агоністів може розвинутися потенційно серйозна гіпокаліємія. Особливої обережності слід дотримуватися при значній обструкції дихальних шляхів, оскільки цей ефект може посилюватися при одночасному застосуванні похідних ксантину, діуретиків і стероїдів. Гіпокаліємія може викликати підвищений ризик аритмій у пацієнтів, яких лікують дигоксином. Додатково гіпоксія може посилювати вплив гіпокаліємії на серцевий ритм. У таких ситуаціях рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові.

Порушення шлунково-кишкової моторики

Пацієнти з кістозним фіброзом можуть бути більш схильними до порушень шлунково-кишкової моторики, тому таким пацієнтам іпратропію бромід, як і інші антихолінергічні препарати, слід призначати з обережністю.

Задишка

Як і у разі інших видів інгаляційної терапії, існує ризик викликаного інгаляцією препарату бронхостенозу або парадоксального бронхоспазму. Якщо це станеться, у пацієнта одразу після застосування препарату посиляться хрипи і задишка, які слід негайно взяти під контроль, застосувавши альтернативну лікарську форму або інший інгаляційний бронхорозширювальний засіб швидкої дії. Застосування препарату Іпріксон Неб слід негайно припинити, оцінити стан пацієнта і у разі необхідності призначити альтернативну терапію.

Якщо для купірування симптомів бронхостенозу (або бронхоспазмів) потрібні більші дози, ніж рекомендовано, слід переглянути план лікування хворого.

Вплив на результати лабораторних досліджень та інших діагностичних процедур

Застосування препарату Іпріксон Неб у зв'язку із вмістом сальбутамолу може давати позитивні результати допінг-тестів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Гострі ефекти передозування іпратропію броміду (сухість у роті, порушення акомодатції) протікають швидко і без ускладнень через низьку системну абсорбцію після інгаляції або прийому внутрішньо. Тому всі прояви передозування пов'язані, скоріш за все, дією сальбутамолу.

Симптомами передозування сальбутамолу можуть бути: тахікардія, ангінозний біль, артеріальна гіпертензія, пальпітація, тремор, гіпокаліємія, артеріальна гіпотензія, висока ЧСС, аритмія, гіперемія. Після прийому сальбутамолу спостерігався також метаболічний ацидоз. Необхідно припинити прийом засобу Іпріксон Неб та слідкувати за кислотно-лужним балансом і рівнем електролітів.

Рекомендований антидот при передозуванні сальбутамолу – кардіоселективні β -блокатори, однак дані препарати слід застосовувати з обережністю пацієнтам із бронхоспазмом у анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Фертильність

Відсутні доступні клінічні дані про вплив іпратропію броміду на фертильність. Проведені доклінічні дослідження іпратропію броміду не довели, що він впливає на фертильність.

Немає інформації про вплив сальбутамолу на фертильність людини. Не спостерігалось, щоб сальбутамол впливав на фертильність тварин.

Вагітність

Іпратропію бромід широко застосовується протягом більше десяти років і немає переконливих доказів того, що під час вагітності він викликає наслідки для здоров'я; дослідження на тваринах не виявили небезпеки.

Багаторічне широке застосування сальбутамолу не виявило побічних ефектів під час вагітності. Немає відповідних літературних даних щодо безпеки застосування на ранніх строках вагітності у людей, однак дослідження на тваринах показали шкідливий вплив на плід при застосуванні дуже високих доз.

Не існує достатніх даних щодо застосування комбінації іпратропію броміду та сальбутамолу вагітним жінкам (на ранніх стадіях вагітності). Потенційний ризик для людини невідомий. Іпріксон Неб слід застосовувати під час вагітності тільки у разі нагальної потреби, вагітним жінкам його призначають з обережністю (особливо у I триместрі).

Період годування груддю

Невідомо, чи виділяється іпратропію бромід у грудне молоко. Інформація про виділення препарату Іпріксон Неб у грудне молоко людини та тварин недостатня/обмежена. Рішення відносно продовження або припинення застосування препарату Іпріксон Неб, приймають, беручи до уваги користь годування груддю для дитини і користь від застосування препарату Іпріксон Неб для матері.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Дорослі (у тому числі пацієнти літнього віку та діти віком від 12 років).

Вміст однієї ампули 3 - 4 рази на добу.

Спосіб введення

Виключно для інгаляційного застосування. Іпріксон Неб можна вводити за допомогою відповідного небулайзера або системи для неінвазійної вентиляції легень в режимі позитивного тиску після того, як ампулу з одноразовою дозою відкрито, а її вміст перенесено в резервуар небулайзера. Застосовувати препарат за допомогою небулайзера слід згідно з інструкцією для цього пристрою. Розчин в ампулах з одноразовою дозою призначено лише для інгаляцій, його не слід

застосовувати перорально або вводити парентерально.

1. Підготувати небулайзер згідно з інструкцією його виробника та рекомендаціями лікаря.
2. Обережно відділити нову ампулу від стрічки. Не можна використовувати ампулу, яка вже була відкрита.
3. Відкрити ампулу, просто відламавши ковпачок, обережно утримуючи її вертикально.
4. Якщо лікар не призначив інше, видавити весь вміст пластмасової ампули в резервуар небулайзера.
5. Скласти небулайзер і використати його згідно з інструкцією лікаря. Тривалість інгаляції для застосування повної дози зазвичай становить від 5 до 15 хвилин.
6. Після інгаляції вимити небулайзер згідно з інструкцією його виробника. Важливо, щоб небулайзер завжди був чистим.

Оскільки ампули з одноразовою дозою не містять консервантів, важливо використовувати вміст одразу після відкриття, беручи для кожного застосування нову ампулу, щоб уникнути мікробіологічного забруднення. Частково використані, відкриті або пошкоджені ампули з одноразовою дозою слід викидати. Розчин, що залишився невикористаним у камері небулайзера, слід вилити.

Не можна змішувати Іпріксон Неб з іншими лікарськими засобами в тому самому небулайзері.

Діти

Іпріксон Неб не рекомендується дітям у віці до 12 років через відсутність даних про ефективність і безпеку застосування.

Передозування

Гострі ефекти передозування іпратропію броміду (такі, як сухість у роті, порушення акомодатії) протікають швидко і без ускладнень через низьку системну абсорбцію після інгаляції або прийому внутрішньо. Тому всі прояви передозування пов'язані, скоріш за все, із дією сальбутамолу.

Симптомами передозування сальбутамолу можуть бути: тахікардія, ангінозний біль, артеріальна гіпертензія, пальпітація, тремор, гіпокаліємія, артеріальна

гіпотензія, висока ЧСС, аритмія, гіперемія. Після прийому сальбутамолу спостерігався також метаболічний ацидоз. Необхідно припинити прийом засобу Іпріксон Неб та слідкувати за кислотно-лужним балансом і рівнем електролітів.

Рекомендований антидот при передозуванні сальбутамолу – кардіоселективні β -блокатори, однак дані препарати слід застосовувати з обережністю пацієнтам із бронхоспазмом в анамнезі.

Побічні реакції

Більшість побічних ефектів можна пояснити антихолінергічними та β 2-симпатоміметичними властивостями засобу Іпріксон Неб. Як інші інгаляційні препарати, Іпріксон Неб може викликати симптоми місцевого подразнення. Інформація про побічні реакції походить з клінічних випробувань та досвіду післяреєстраційного застосування. Найпоширенішими побічними реакціями в клінічних дослідженнях є: головний біль, подразнення слизової оболонки горла, кашель, сухість слизової оболонки ротової порожнини, порушення моторики шлунково-кишкового тракту (в тому числі запор, діарея і блювання), нудота і запаморочення.

Перелік побічних ефектів подається у формі таблиці за органами та системами MedDRA та за частотою виникнення.

Частота виникнення систематизована наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), частота невідома (частота не може бути визначена на основі доступних даних).

Класифікація систем та органів	Частота появи	Побічні реакції
З боку імунної системи	Рідко	Анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк язика, губ та обличчя

Порушення метаболізму і живлення	Рідко	Гіпокаліємія
Психічні порушення	Рідко	Розлади пам'яті
	Нечасто	Неспокій
З боку нервової системи	Нечасто	Головний біль, запаморочення, тремор
З боку органів зору	Рідко	Розлади акомодациї, біль у очах(1), мідріаз(1), підвищений внутрішньоочний тиск(1), закритокутова глаукома, набряк рогівки, глаукома(1), погіршення зору, кон'юнктивальна гіперемія, поява кольорового ореолу навколо джерел світла
З боку серця	Нечасто	Пальпітації, тахікардія

Рідко	Аритмія, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, надшлуночкова аритмія	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Часто	Кашель, дисфонія, подразнення слизової оболонки горла
	Рідко	Бронхоспазм, парадоксальний bronхоспазм(2), сухість у горлі, ларингоспазм, орофарингеальний набряк
З боку травного тракту	Нечасто	Сухість у роті, нудота
	Рідко	Порушення моторики травного тракту (наприклад, діарея, запор, блювання), набряк рота, запалення слизової оболонки рота
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Шкірні реакції
	Рідко	Гіпергідроз, висипання, кропив'янка, свербіж

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини і кісток	Рідко	Судоми м'язів, слабкість м'язів, міалгія
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Нечасто	Затримка сечі
Загальні порушення і стани у місці введення	Рідко	Астенія
Діагностичні дослідження	Нечасто	Підвищений систолічний тиск
	Рідко	Знижений діастолічний тиск

(1) Про офтальмологічні ускладнення повідомлялося, коли іпратропію бромід у вигляді аерозолі, окремо або в комбінації з $\beta 2$ -адренергічним агоністом, випадково потрапляв у очі (див. розділ «Особливості застосування»).

(2) Як і у разі інших видів інгаляційної терапії, існує ризик парадоксального бронхоспазму з симптомами у вигляді посилення хрипів та задишки після застосування препарату. Парадоксальний бронхоспазм вимагає негайного застосування інгаляційного бронхорозширювального засобу швидкої дії. Застосування препарату Іпріксон Неб слід негайно припинити, оцінити стан пацієнта і у разі необхідності призначити альтернативну терапію (див. розділ

«Особливості застосування»).

(3) Ризик затримки сечі може бути вищим у пацієнтів з діагностованим ускладненням відтоку сечі із сечового міхура.

Термін придатності

3 роки.

Після розкриття конверта, ампули, що в ньому містяться, слід використати протягом 7 днів.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці.

Упаковка

По 2,5 мл в ампулі з поліетилену низької щільності; по 5 ампул у конверті з ламінованої фольги; по 4 конверти разом з інструкцією для медичного застосування у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АТ «Адамед Фарма», Польща.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).