

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln Unit Dose 0,5/2,5 mg per 2,5 ml, verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke verpakking voor éénmalig gebruik (2,5 ml) bevat ipratropiumbromidemonohydraat, overeenkomend met 0,5 mg ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat, overeenkomend met 2,5 mg salbutamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Een heldere, kleurloze oplossing (pH ongeveer 3,5; osmolaliteit ongeveer 300 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln is geïndiceerd voor de behandeling van bronchospasmen bij patiënten die lijden aan chronische obstructieve longaandoeningen (COPD) en die een regelmatige behandeling behoeven met zowel ipratropiumbromide als salbutamol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is:

Volwassenen (inclusief ouderen en kinderen ouder dan 12 jaar)
3 tot 4 maal daags de inhoud van 1 verpakking voor éénmalig gebruik.

Pediatrische patiënten (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

De kenmerken van afgifte van de medicatie werden *in vitro* onderzocht met een eFlow rapid elektronische vernevelaar en een PARI LC Sprint vernevelaar:

Vernevelaar	Druppelgrootte distributie [micrometer]			Snelheid van afgifte van het geneesmiddel [microgram/ minuut]	Totale afgeleverde hoeveelheid [microgram]
	D10	D50*	D90		
eFlow rapid elektronische vernevelaar	2,5	4,7	10,4	Salbutamol: 361,2 Ipratropium: 73,6	Salbutamol: 1185,7 Ipratropium: 240,6
PARI LC Sprint vernevelaar (gebruikt met PARI Boy SX compressor)	1,4	4,2	13,2	Salbutamol: 137,9 Ipratropium: 28,1	Salbutamol: 1031,7 Ipratropium: 206,7

* Mediane massadiameter

Er is geen informatie over het patroon van de inhalatie en neerslag in de longen met vernevelaars die niet werden onderzocht.

Het gebruik van een andere, niet-geteste vernevelaar kan de afzetting van de werkzame stoffen in de longen beïnvloeden, wat dan weer invloed kan hebben op de werkzaamheid en de veiligheid van het product. Een aanpassing van de dosering kan dan noodzakelijk zijn.

Gebruiksaanwijzing voor de eFlow rapid elektronische vernevelaar:

1. De vernevelaar moet worden klaargemaakt volgens de richtlijnen van de fabrikant.
2. Er moet zorgvuldig een nieuwe verpakking voor éénmalig gebruik van de strip worden afgetrokken.
3. De overige verpakkingen voor éénmalig gebruik moeten weer in de sachet worden gestoken en de sachet moet worden gesloten door de rand om te plooien. De sachet moet in de doos worden bewaard.
4. De verpakking voor éénmalig gebruik moet rechtop worden gehouden en kan worden geopend door de tip gewoon af te draaien.
5. Tenzij anders opgedragen, moet de inhoud van één verpakking voor éénmalig gebruik in de kamer van de vernevelaar (medicamentenreservoir) worden geduwd.
6. De kamer van de vernevelaar moet worden gesloten door het deksel op de kamer van de vernevelaar te plaatsen, zodat de gleuven in de zijkant van de deksel zich boven de kepen in de kamer bevinden. Door voorzichtig te duwen moet het deksel zo ver mogelijk met de wijzers van de klok mee worden vastgedraaid. Het sluitmechanisme functioneert correct als de sluiting van het deksel bij het draaien omhoog komt en zo voor afsluiting zorgt. Men moet controleren of alle delen stevig aan elkaar verbonden zijn en of de kamer van de vernevelaar afgesloten is.
7. De patiënt moet de vernevelaar in zijn/haar hand houden, rechtop gaan zitten en ontspannen. Het mondstuk moet tussen de tanden worden gestoken en de lippen moeten rond het mondstuk worden gesloten. De lippen mogen de blauwe uitademingsklep niet aanraken. De ON/OFF-knop van de controle unit moet ingedrukt worden. Er verschijnt een groen LED-lichtje naast de ON/OFF-knop en er is een signaal te horen (1 pieptoon). Dat wijst erop dat het toestel goed werkt. De patiënt moet geïnstrueerd worden om zo traag en diep mogelijk in en uit te ademen door het mondstuk.
8. De vernevelaar gaat automatisch uit als de oplossing in de vernevelaar is opgebruikt. Als de inhalatie met succes werd voltooid, zal er een vinkje verschijnen op het scherm. Eventuele resterende oplossing (ongeveer 1 ml kan niet worden vernevelt en blijft in de kamer van de vernevelaar zitten) moet worden weggegooid.
9. Als de inhalatiesessie beëindigd is, moet de stekker uit het stopcontact worden getrokken.

Gebruiksaanwijzing voor de PARI LC Sprint vernevelaar:

1. De vernevelaar werkt met de PARI Boy SX compressor en moet worden klaargemaakt volgens de richtlijnen van de fabrikant.
2. Er moet zorgvuldig een nieuwe verpakking voor éénmalig gebruik van de strip worden afgetrokken.
3. De overige verpakkingen voor éénmalig gebruik moeten weer in de sachet worden gestoken en de sachet moet worden afgesloten door de rand om te plooien. De sachet moet in de doos worden bewaard.

4. De verpakking voor éénmalig gebruik moet rechtop worden gehouden. Draai de top eraf om de container te openen.
5. Druk met de duim tegen de onderkant van het deksel om de sluiting van het bovenstuk van de vernevelaar te openen.
6. Tenzij anders opgedragen, moet de inhoud van één verpakking voor éénmalig gebruik in de kamer van de vernevelaar worden geduwd.
7. Het deksel van de vernevelaar moet worden gesloten. Het deksel moet op zijn plaats klikken. Alle delen van de vernevelaar moeten stevig aan elkaar vast zitten.
8. De patiënt moet rechtop gaan zitten en ontspannen. De compressor wordt aangezet. Het mondstuk wordt tussen de tanden gestoken en de lippen worden rond het mondstuk gesloten. De patiënt moet zo traag en diep mogelijk inademen door het mondstuk en dan normaal uitademen.
9. De inhalatie moet worden voortgezet tot de oplossing in de kamer van de vernevelaar is opgebruikt (aangegeven door een verandering van het geluid van de vernevelaar).
10. De compressor moet meteen worden uitgezet als de inhalatie gedaan is. Eventuele resterende oplossing in de kamer van de vernevelaar (na inhalatie zal er wat oplossing overblijven) moet worden weggegooid.

Voor eFlow rapid elektronische vernevelaar en PARI LC Sprint vernevelaar:

De instructies van de fabrikant voor het reinigen van de vernevelaar moeten worden nageleefd. Het is belangrijk de vernevelaar schoon te houden.

De volledige gebruiksaanwijzing voor de vernevelaar, in de bijsluiter die bij de vernevelaar wordt geleverd, moet worden gelezen voordat de inhalatie wordt gestart.

Omdat de verpakkingen voor éénmalig gebruik geen conserveringsmiddelen bevatten is het belangrijk dat de inhoud onmiddellijk na openen wordt gebruikt en dat een nog ongeopende verpakking voor éénmalig gebruik wordt gebruikt voor elke toediening om microbiële contaminatie te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, reeds geopende of beschadigde verpakkingen voor éénmalig gebruik weggooien.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of tachyarritmie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor atropine of atropine afgeleiden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het behandelplan van de patiënt dient te worden heroverwogen als het noodzakelijk is om doseringen hoger dan aangewezen toe te dienen teneinde de symptomen van bronchoconstrictie (of bronchospasmen) onder controle te krijgen.

Dyspneu

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van een acute, snel verergerende dyspneu of wanneer een verminderde reactie op de behandeling zich voordoet.

Overgevoeligheid

Na toediening kunnen in zeldzame gevallen direct overgevoeligheidsreacties optreden zoals urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasmen, orofaryngeale oedemen en anafylaxie.

Paradoxe bronchospasmen

Zoals met andere inhalatie therapieën kunnen paradoxale bronchospasmen na dosering optreden met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Een paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende geïnhalerde bronchodilatator en moet meteen worden

behandeld. Gebruik van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln dient onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Oogcomplicaties

Er zijn ook zeldzame rapporten van enkele oogcomplicaties wanneer vernevelde ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een bèta₂-adrenerge agonist, per ongeluk in de ogen wordt gespoten. Patiënten moeten daarom worden geïnstrueerd om hun Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln correct te gebruiken met hun vernevelaar en dienen te worden gewaarschuwd dat ze moeten voorkomen dat de vloeistof of nevel in contact komt met de ogen. Om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in het oog komt, heeft het de voorkeur om de verneveloplossing via een mondstuk toe te dienen in plaats van met een gezichtsmasker.

Mogelijke oogcomplicaties zijn: mydriasis, wazig zien, verhoogde intra-oculaire druk, oogpijn en nauwe kamerhoekglaucoom (inclusief acute nauwe kamerhoekglaucoom). Patiënten die gevoelig zijn voor glaucoom dienen specifiek te worden gewaarschuwd omtrent de noodzaak van oogbescherming. Bij gevoelige personen is antiglaucoom therapie effectief voor de preventie van acute nauwe kamerhoekglaucoom.

Oogpijn of ongemak, wazig zien, visuele halos of gekleurde beelden, samen met rode ogen als gevolg van conjunctivale congestie of corneale oedemen kunnen kenmerken zijn van acute nauwe kamerhoekglaucoom. Als een combinatie van deze symptomen zich ontwikkelt dient een behandeling met miotische oogdruppels te worden ingesteld en dient de patiënt onmiddellijk advies in te winnen van een specialist.

Systemische effecten

In de volgende gevallen dient Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de risico's/baten: onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, recent myocard infarct en/of ernstige organische hart- of vaatafwijkingen, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, prostaathypertrofie, blaashalsobstructie en risico op nauwe kamerhoekglaucoom.

Cardiovasculaire effecten

Er kunnen cardiovasculaire effecten worden gezien bij sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen die salbutamol bevatten. Er zijn enkele aanwijzingen uit post-marketinggegevens en gepubliceerde literatuur over het zeldzaam optreden van myocardischemie geassocieerd met salbutamol.

Patiënten met een onderliggende ernstige hartaandoening (bv. ischemische hartaandoening, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol krijgen voor de behandeling van ademhalingsstelselaandoeningen moeten gewaarschuwd worden om medisch advies in te winnen als zij last krijgen van pijn op de borst of andere symptomen van een verergerende hartaandoening. Er moet aandacht besteed worden aan het evalueren van symptomen zoals dyspneu en pijn op de borst, omdat deze van respiratoire dan wel cardiale oorsprong kunnen zijn.

Hypokaliëmie

Als gevolg van een therapie met bèta₂-agonisten kan zich een mogelijk ernstige hypokaliëmie voordoen. Voorzichtigheid wordt met name geadviseerd bij een ernstige luchtwegobstructie aangezien dit kan worden verergerd door een gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Hypokaliëmie kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor aritmieën bij patiënten die worden behandeld met digoxine. Ook kan hypoxie de effecten van hypokaliëmie op het cardiale ritme verergeren. Aanbevolen wordt om de serumkaliumspiegels in dergelijke situaties te controleren.

Verstoringen van de gastro-intestinale motiliteit

Patiënten met cystische fibrose kunnen meer vatbaar zijn voor verstoringen van de gastro-intestinale motiliteit en daarom dient ipratropiumbromide, zoals met andere anticholinergica, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Lactatacidose

Lactatacidose is gemeld in verband met behandeling met hoge therapeutische doses van intraveneuze en vernevelde kortwerkende bèta-agonisten, hoofdzakelijk bij patiënten die worden behandeld voor een acute exacerbatie van bronchospasmen bij ernstige astma of een chronische obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.8 en 4.9). Een stijging van het lactaatniveau kan resulteren in dyspneu en compensatoire hyperventilatie, hetgeen verkeerd geïnterpreteerd kan worden als een teken van falen van de astmabehandeling en resulteert in ongepaste intensivering van de behandeling met kortwerkende bèta-agonisten. Het wordt daarom aanbevolen patiënten te controleren op een verhoogd lactaatgehalte in serum en daaruit voortvloeiende metabole acidose.

Pediatrische patiënten

Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

Tandcariës

Tandcariës is gerapporteerd bij gebruik van salbutamol. Het wordt aanbevolen, vooral bij kinderen, om aandacht te besteden aan een goede mondhygiëne en de tanden regelmatig te controleren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Chronisch gebruik van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln gelijktijdig met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt chronisch gebruik van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln gelijktijdig met andere anticholinergica niet aanbevolen.

Het effect van andere anticholinerge producten kan worden versterkt.

Gelijktijdig gebruik van additionele bèta-agonisten, corticosteroiden, anticholinergica en xanthinederivaten kan de werking van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln op de luchtwegen versterken en kan de ernst van de bijwerkingen verhogen. Door de tegenstrijdige farmacodynamische interacties met salbutamol kan een potentieel ernstige vermindering van de werking optreden tijdens gelijktijdig gebruik van bètablokkers.

Bèta-adrenerge stoffen moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met monoamino-oxidaseremmers of tricyclische antidepressiva, aangezien deze geneesmiddelen het effect van bèta-adrenerge agonisten kunnen versterken.

Inhalatie van gehalogeneerde koolwaterstoffen bevattende anesthetica, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kunnen de gevoeligheid verhogen voor cardiovasculaire bijwerkingen van bèta₂-agonisten. Deze patiënten moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd. Als alternatief kan overwogen worden om de behandeling met Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln voorafgaand aan een operatie te onderbreken.

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het resultaat zijn van bèta₂-agonist therapie. Bijzondere voorzichtigheid is geadviseerd bij ernstige luchtwegobstructie, omdat dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthine derivaten, diuretica en steroiden.

Potentieel ernstige aritmieën kunnen voorkomen tijdens gelijktijdige toediening van digoxine en Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln. De kans op een interactie wordt nog verhoogd door hypokaliëmie en dit moet regelmatig gecontroleerd worden. Hypokaliëmie kan verhoogde gevoeligheid voor aritmieën veroorzaken in patiënten die worden behandeld met digoxine (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens gepubliceerd over het gelijktijdig gebruik van ipratropiumbromide en salbutamol in zwangere vrouwen (tijdens de vroege fase van de zwangerschap). Uit dieronderzoek zijn schadelijke effecten op de foetus gebleken bij toediening van zeer hoge doses. Het potentiële gevaar voor mens is onbekend. Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln dient niet te worden gebruikt

gedurende de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen (vooral in het eerste trimester). Op het einde van de zwangerschap moet rekening worden gehouden met het remmende effect van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln op de baarmoedercontractie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ipratropiumbromide in de moedermelk overgaat. Salbutamol gaat wel over in de moedermelk. Er is onvoldoende/bepaalde informatie over uitscheiding van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln in moedermelk en dierlijke melk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt/doorgezet of dat therapie met Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln moet worden gestaakt/doorgezet, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies verricht voor Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln naar de effecten op de vruchtbaarheid van de mens.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Echter, patiënten moet verteld worden dat ze ongewenste bijwerkingen zoals duizeligheid, accommodatiestoornissen, mydriasis en wazig zien kunnen krijgen tijdens de behandeling met Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln. Patiënten die last hebben de bovenstaande bijwerkingen moeten potentieel gevaarlijke taken zoals rijden of machines bedienen vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veel van de opgesomde bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta₂ - sympathicomimetische eigenschappen van het geneesmiddel. Zoals elke inhalatietherapie kan Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln symptomen van lokale irritatie veroorzaken.

Er werden bijwerkingen waargenomen in klinische studies en in de postmarketingbewaking van oplossingen voor verneveling die de combinatie ipratropiumbromide en salbutamol bevatten. De frequentste bijwerkingen die in klinische studies zijn gerapporteerd, waren hoofdpijn, irritatie van de keel, hoest, droge mond, stoornissen van de gastro-intestinale motiliteit (zoals constipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden in de onderstaande tabel opgesomd volgens de MedDRA-systeem- orgaanklasse en de frequenties.

De frequenties zijn gedefinieerd als:

zeer vaak	(≥1/10)
vaak	(≥1/100, <1/10)
soms	(≥1/1.000, <1/100)
zelden	(≥1/10.000, <1/1.000)
zeer zelden	(<1/10.000)
niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd in klinische studies bij 3.488 patiënten.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Symptoom
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie, Overgevoeligheid, Angio-oedeem van het gezicht, lippen en tong
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Niet bekend	Lactaatacidose (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	Soms	Zenuwachtigheid
	Zelden	Psychische aandoening
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn, Duizeligheid, Beven
Oogaandoeningen	Zelden	Accomodatiestoornissen, Corneaal oedeem, Glaucoom ⁽¹⁾ , Oogpijn ⁽¹⁾ , Mydriasis ⁽¹⁾ , Wazig zien, Conjunctivale hyperemie, Verhoogde intra-oculaire druk ⁽¹⁾ , Visuele halo
Hartaandoeningen	Soms	Hardkloppingen, Tachycardie
	Zelden	Aritmie, Atriale fibrillatie, Supraventriculaire tachycardie, Myocardiale ischemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoest, Dysfonie, Irritatie van de keel
	Zelden	Bronchospasmen, Laryngospasmen, Paradoxicale bronchospasmen ⁽²⁾ , Droge keel, Faryngaal oedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Droge mond, Misselijkheid
	Zelden	Verstoring de gastro-intestinale motiliteit, zoals: Diarree, Constipatie, Braken; Mondoedeem, Stomatitis
	Niet bekend	Tandcariës
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huidreacties
	Zelden	Hyperhidrosis, Rash, Pruritus, Urticaria
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Zelden	Myalgie, Spierspasmen, Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urineretentie ⁽³⁾

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Symptoom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Asthenie
Onderzoeken	Soms	Systolische bloeddrukverhoging
	Zelden	Diastolische bloeddrukverhoging

- (1) oogcomplicaties zijn gerapporteerd als ipratropiumbromide in aerosol alleen of in combinatie met een bèta₂-adrenerge agonist in contact kwam met de ogen - zie rubriek 4.4.
- (2) zoals met andere inhalatietherapieën kan een paradoxaal bronchospasme optreden met een onmiddellijke toename van het piepen en de kortademigheid na toediening. Een paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende inhalatiebronchodilatator en moet meteen worden behandeld. Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden onderzocht en zo nodig moet een andere therapie worden gestart - zie rubriek 4.4
- (3) het risico op urineretentie kan stijgen bij patiënten met een voorafbestaande urinewegobstructie.

De volgende bijwerkingen zijn ook zelden gerapporteerd met oplossingen voor verneveling die ipratropiumbromide en salbutamol bevatten: rusteloosheid, hyperactiviteit bij kinderen, angst, depressie, extrasystolen, dyspneu.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute effecten van overdosering met ipratropiumbromide treden op in een lichte graad en zijn van voorbijgaande aard (zoals droge mond, visuele accommodatiestoornissen) als gevolg van de slechte systemische absorptie na zowel inhalatie als orale toediening. Alle effecten van overdosering zijn derhalve waarschijnlijk gerelateerd aan de salbutamol component.

Manifestaties van overdosering met salbutamol kunnen het volgende omvatten: tachycardie, angineuze pijn, hypertensie, hartkloppingen, beven, hypokaliëmie, hypotensie, verandering van de polsdruk, aritmie, blozen, pijn op de borst, rusteloosheid en duizeligheid.

Metabolische acidose is ook waargenomen bij overdosering van salbutamol, inclusief lactaatacidose wat is gemeld in verband met behandeling met hoge therapeutische doses evenals overdosering van kortwerkende bèta-agonisten. Daarom kan het in geval van overdosering nodig zijn om te controleren op een verhoogd lactaatgehalte in serum en daaruit voortvloeiende metabole acidose (in het bijzonder als er persistentie of verslechtering van tachypneu is ondanks resolutie van andere symptomen van bronchospasme zoals piepende ademhaling).

Patiënten dienen daarom nauwlettend in de gaten te worden gehouden voor de potentiële ongewenste effecten van overdosering met salbutamol.

Behandeling

Bij overdosering dient de behandeling met Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln te worden. Daarnaast dient monitoren van de pH-waarde en elektrolyten te worden overwogen.

Het aanbevolen antidotum voor overdosering met salbutamol is een cardioselectieve bètablokker, maar voorzorg moet in acht genomen worden bij het toedienen van deze geneesmiddelen aan patiënten met antecedenten van bronchospasmen.

Hypokaliëmie kan optreden na overdosering met salbutamol, daarom moeten de serumkaliumspiegels gemonitord worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica in combinatie met anticholinergica voor obstructieve luchtwegaandoeningen,
ATC-code: R03AL02

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ipratropiumbromide is een anticholinergicum en het inhibeert de vagale gemedieerde reflexen door middel van antagonisme van de muscarine activiteit van acetylcholine. De bronchodilatatie die volgt na inhalatie van ipratropiumbromide is primair lokaal en longspecifiek en van nature niet systemisch.

Salbutamol is een bèta₂-adrenerge agonist met een werking op het gladde spierweefsel van de luchtwegen wat leidt tot relaxatie. Salbutamol relaxeert al het gladde spierweefsel van de trachea tot de terminale bronchiolen en beschermt tegen bronchoconstrictie uitlokkende omstandigheden.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln levert de gelijktijdige werking van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat op zowel muscarinereceptoren en bèta₂-adrenerge receptoren in de longen. Dit zorgt voor een toegenomen bronchodilatatie ten opzichte van elk middel afzonderlijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptiekenmerken van de combinatie ipratropiumbromide - salbutamolsulfaat

Gelijktijdige verneveling van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat versterkt de systemische absorptie van beide werkzame stoffen niet. De hogere farmacodynamische activiteit van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln is te danken aan het gecombineerde lokale effect van beide stoffen op de longen.

Ipratropium

Absorptie

Gebaseerd op een cumulatieve excretie van ongeveer 3-4% wordt de totale systemische biologische beschikbaarheid van geïnhalerde doses van ipratropiumbromide geraamd op 7 tot 9%.

Distributie

Kinetische parameters die de dispositie van ipratropiumbromide beschrijven, werden berekend uitgaande van de plasmaconcentraties na i.v. toediening. Er wordt een snelle, bifasische daling van de plasmaconcentraties waargenomen.

Het ogenschijnlijke distributievolume in evenwichtstoestand (V_{dss}) is ongeveer 176 l (≈ 2,4 l/kg). Het geneesmiddel wordt minimaal (minder dan 20%) aan plasmaproteïnen gebonden. Zoals andere kwaternaire ammoniumverbindingen zal ipratropiumbromide waarschijnlijk niet gemakkelijk door de bloed-hersenbarrière gaan.

Biotransformatie

De totale klaring van ipratropium bedraagt 2,3 l/min en de renale klaring 0,9 l/min. Na toediening via inhalatie wordt ongeveer 87-89% van een dosis gemetaboliseerd, waarschijnlijk hoofdzakelijk in de lever door oxidatie.

Eliminatie

Na toediening via inhalatie wordt ongeveer 3,2% van de aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit (moederverbinding plus metabolieten) in de urine geëlimineerd. De totale radioactiviteit

die via de feces werd geëxcreteerd, was 69,4% na inhalatie. De eliminatiehalfwaardetijd van aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit na inhalatie is 3,6 uur. De belangrijkste urinaire metabolieten binden zich zwak aan de muscarinereceptor en moeten als onwerkzaam worden beschouwd.

Salbutamol

Absorptie

Salbutamol wordt snel en volledig geabsorbeerd na inhalatie of orale inname. De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%. De gemiddelde piekplasmaconcentratie van salbutamol is 492 pg/ml en wordt bereikt binnen drie uur na inhalatie van Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln.

Distributie

Kinetische parameters werden berekend uitgaande van de plasmaconcentraties na i.v. toediening. Het ogenschijnlijke distributievolume (V_z) is ongeveer 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Slechts 8% van het geneesmiddel wordt aan plasmaproteïnen gebonden. In niet-klinisch onderzoek worden spiegels van ongeveer 5% van de salbutamolplasmaspiegel in de hersenen gevonden. Echter, deze hoeveelheid vertegenwoordigt waarschijnlijk de verdeling van de stof in het extracellulaire vocht van de hersenen.

Biotransformatie

Salbutamol wordt door conjugatie gemetaboliseerd tot salbutamol 4'-O-sulfaat. De R(-)-enantiomeer van salbutamol (levosalbutamol) wordt preferentieel gemetaboliseerd en wordt dan ook sneller uit het lichaam geklaard dan de S(+)-enantiomeer.

Eliminatie

Na eenmalige inhalatie wordt ongeveer 27% van de geraamde dosis die via het mondstuk wordt afgeleverd, in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine van 24 uur. De gemiddelde terminale halfwaardetijd is ongeveer 4 uur, met een gemiddelde totale klaring van 480 ml/min en een gemiddelde renale klaring van 291 ml/min.

Na intraveneuze toediening was de urinaire excretie volledig na ongeveer 24 uur. Het grootste gedeelte van de dosis werd als moederverbinding (64,2%) uitgescheiden en 12,0% werd als sulfaatconjugaat geëxcreteerd. Na orale toediening bedroeg de urinaire excretie van onveranderd geneesmiddel en het sulfaatconjugaat respectievelijk 31,8% en 48,2% van de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel of reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zwavelzuur 10% (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden in dezelfde vernevelaar.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en verdamping.

Niet gebruiken als de oplossing verkleurd is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln is verpakt in LDPE (low-density polyethylene) verpakkingen voor éénmalig gebruik en bevat 2,5 ml oplossing. De verpakkingen voor éénmalig gebruik zitten verwerkt in een strip van 5 stuks en elke strip is verpakt in een aluminium gelamineerd sachet.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Stulln is verpakt in kartonnen doosjes met als inhoud 10, 20, 50, 60, 100 of 150 verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik de inhoud onmiddellijk na het openen van de verpakking voor éénmalig gebruik.

Na eerste gebruik onmiddellijk weggooien.

Gedeeltelijk gebruikte, reeds geopende of beschadigde verpakkingen voor éénmalig gebruik weggooien in overeenstemming met de lokale regelgeving.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112344

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 december 2013

Datum van laatste verlenging: 23 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 24 juli 2024