SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipratropiumbromide/Salbutamol Cipla 0,5/2,5 mg per 2,5 ml, verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 2,5 ml bevat 0,5 mg ipratropiumbromide (als 525 microgram ipratropiumbromidemonohydraat) en 2,5 mg salbutamol (als sulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en toegediend onder medisch toezicht, b.v. in de ziekenhuisomgeving. Behandeling aan huis kan worden aanbevolen in uitzonderlijke gevallen (ernstige symptomen of ervaren patiënten die hogere doses nodig hebben) wanneer een lage dosis snelwerkende bèta-agonist bronchodilatator onvoldoende is geweest om verlichting te bieden na overleg met een ervaren arts.

De behandeling met de verneveloplossing in UDV's moet altijd worden gestart met de laagste aanbevolen dosis (1 UDV). In zeer ernstige gevallen kunnen twee eenheidsdosisampullen nodig zijn voor verlichting van de symptomen.

De patiënt moet de instructie krijgen om onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute, snel verslechterende dyspnoe. Bovendien moet de patiënt worden gewaarschuwd om medisch advies in te winnen als een verminderde respons duidelijk wordt

Toediening moet worden gestopt wanneer voldoende verlichting van de symptomen is bereikt.

De aanbevolen dosering is:

*Volwassenen (inclusief oudere patiënten en kinderen ouder dan 12 jaar):*De inhoud van 1 ampul 3 tot 4 maal daags.

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

Nier- of leverinsufficiëntie: Er zijn geen gegevens beschikbaar. Ipratropiumbromide / Salbutamol Cipla-verneveloplossing is niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en dient daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden toegediend.

Wijze van toediening:

Voor inhalatie.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Cipla kan worden toegediend met behulp van een geschikte verstuiver, bijvoorbeeld PARI LC PLUS verstuiver, jet verstuiver, of met behulp van een intermitterende positieve druk ventilator nadat de ampul voor eenmalig gebruik is geopend en de inhoud van de ampul is overgebracht in het reservoir van de verstuiver. Het gebruik van de oplossing voor verneveling is niet beperkt tot de gegeven voorbeelden, maar kan ook worden gebaseerd op de ervaring van de klinische professional. Voor uitgebreide instructies voor het gebruik van de vernevelaar dient de patiënt te worden geïnstrueerd voor het starten met de inhalatie de bijsluiter van het betreffende apparaat zorgvuldig door te lezen.

Drug delivery kenmerken werden bestudeerd in vitro met behulp van het PARI LCPLUS vernevelaar apparaat:

Druppelgrootte distributie [micrometer]			**Snelheid van afgifte van het geneesmiddel** [microgram/minuut]	**Totale afgeleverde hoeveelheid** [microgram/2,5 ml]
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamol: 78,30 Ipratropium: 15,31	Salbutamol: 532,96 Ipratropium: 106,23

Er is geen informatie beschikbaar 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 vervolgens invloed kan hebben op de werkzaamheid en de veiligheid van het product. Een aanpassing van de dosering kan dan noodzakelijk zijn.

De verneveloplossing in de ampullen voor eenmalig gebruik is uitsluitend bedoeld voor inhalatie en dient niet oraal of parenteraal te worden toegediend.

1. Maak de verstuiver gereed volgens de instructies van de fabrikant en het advies van uw arts.

2. Haal voorzichtig een nieuwe ampul van de strip af. Gebruik nooit een ampul die reeds geopend is.

3. Open de ampul door de dop eraf te draaien. Zorg er altijd voor dat de ampul rechtop wordt gehouden.

4. Knijp de volledige inhoud van de plastic ampul in het reservoir van de verstuiver, tenzij uw arts u een andere instructie heeft gegeven.

5. Zet de verstuiver/ventilator in elkaar en gebruik het zoals voorgeschreven door uw arts. De duur van de behandeling voor inhalatie van een complete dosering is gewoonlijk tussen de 5 en 15 minuten.

6. Maak na gebruik de verstuiver/ventilator schoon volgens de aanwijzingen van de fabrikant. Het is belangrijk dat de verstuiver/ventilator schoon wordt gehouden.

Omdat de ampullen voor eenmalig gebruik geen conserveermiddel bevatten is het belangrijk dat de inhoud onmiddellijk na openen wordt gebruikt en dat een nog ongeopende ampul wordt gebruikt voor elke toediening om microbiële contaminatie te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, reeds geopende of beschadigde ampullen voor eenmalig gebruik dienen te worden vernietigt.
Verwijder alle achtergebleven verneveloplossing in het reservoir van de verstuiver. Herhaalde toediening dient op zijn vroegst na 6 uur te worden gedaan. De dagelijkse dosering mag de hoeveelheid van 4 ampullen niet overschrijden.
Het wordt sterk aanbevolen om Ipratropiumbromide/Salbutamol Cipla, niet met andere geneesmiddelen te mengen in dezelfde verstuiver/ventilator.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of tachyaritmie.
Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (salbutamolsulfaat, ipratropiumbromide), of voor atropine of zijn derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en/of voor andere anticholinergica/ bèta-sympathicomimetica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

Patiënten aan wie een ontstekingsremmende behandeling voor regelmatig gebruik (bijv. inhalatiecorticosteroïden) wordt voorgeschreven, moeten erop gewezen worden dat zij hun ontstekingsremmende geneesmiddelen moeten blijven gebruiken, zelfs als de symptomen afnemen en zij Ipratropiumbromide/Salbutamol Cipla niet nodig hebben.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders, in het bijzonder bèta-2-agonisten om symptomen te verlichten, kan duiden op een verslechtering van de astmacontrole, en patiënten moeten gewaarschuwd worden om dan zo snel mogelijk medisch advies in te winnen. Onder deze omstandigheden moet de behandelingsschema van de patiënt opnieuw beoordeeld worden.

Overmatig gebruik van kortwerkende bèta-agonisten kan progressie van de onderliggende aandoening maskeren en bijdragen tot verslechterende astmacontrole, wat leidt tot een verhoogd risico op ernstige astma-exacerbaties en mortaliteit.

Patiënten die meer dan tweemaal per week ‘zo nodig’ salbutamol gebruiken, profylactisch gebruik voorafgaand aan inspanning niet meegerekend, moeten opnieuw beoordeeld worden (bijv. symptomen overdag, nachtelijk ontwaken en functionele beperkingen als gevolg van astma) om de behandeling op passende wijze aan te passen, aangezien deze patiënten risico lopen op overmatig salbutamolgebruik.

Overgevoeligheid:

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

Paradoxale bronchospasmen:

Zoals bij andere inhalatietherapieën is er een risico op inhalatie geïnduceerde bronchoconstrictie of paradoxale bronchospasmen. Als dit zich voordoet zal de patiënt onmiddellijk na inhalatie moeilijker gaan ademhalen (piepende ademhaling) en meer kortademigheid ervaren wat onmiddellijk moet worden behandeld met een alternatieve toedieningsvorm of met een andere snelwerkende

bronchodilatator per inhalatie. Het gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol, moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden onderzocht en indien noodzakelijk moet een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Oculaire complicaties:

Er zijn ook zeldzame rapporten van oogcomplicaties wanneer verneveld ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een $beta_2$-adrenerge agonist, abusievelijk in de ogen wordt gespoten. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om Ipratropiumbromide/Salbutamol correct te gebruiken met hun verstuiver en dienen te worden gewaarschuwd dat ze moeten voorkomen dat de verneveloplossing of nevel in contact komt met de ogen. Om te voorkomen dat het geneesmiddel in de ogen terecht komt, heeft het de voorkeur om de verneveloplossing met een mondstuk toe te dienen in plaats van een gezichtsmasker.

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

Oogpijn of ongemak, wazig zien, visuele lichtkringen of gekleurde puntjes gepaard gaande met rode ogen als gevolg van conjunctivale congestie of corneaal oedeem kunnen kenmerken zijn van acute nauwekamerhoekglaucoom. Indien een combinatie van deze symptomen zich voordoet dient een behandeling met miotica 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 , alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de risico's ten opzichte van het te verwachten therapeutische voordeel: onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, recent myocard infarct en/of ernstige organische hart- of vaatafwijkingen, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, prostaathypertrofie, blaashals obstructie en verhoogd risico op nauwe kamerhoekglaucoom.

Cardiovasculaire effecten:

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Ipratropiumbromide/Salbutamol wordt gebruikt door patiënten met hartziekten(ernstige hartfalen, ischemische hartziekte, hartritmestoornissen).Met sympaticomimetica, inclusief salbutamol, kunnen cardiovasculaire effecten worden waargenomen. Uit post-marketing gegevens en gepubliceerde literatuur blijkt enig bewijs voor het in zeldzame gevallen voorkomen van myocardiale ischemie in verband met kortwerkende bèta-agonisten zoals salbutamol.

Patiënten met een onderliggende ernstige hartaandoening (bijv. ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol voor respiratoire aandoeningen gebruiken moeten worden gewaarschuwd om medische hulp te zoeken als zij last krijgen van pijn op de borst of andere verschijnselen van een verslechterde hartaandoening. Aandacht dient te worden besteed aan de beoordeling van verschijnselen zoals kortademigheid en pijn op de borst, omdat deze van zowel respiratoire als cardiale oorsprong kunnen zijn.

Hypokaliëmie:

Als gevolg van een behandeling met beta$_2$-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, diuretica en steroïden. 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 deze situaties te volgen.

Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen:

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

Het behandelplan van de patiënt dient te worden heroverwogen, als het noodzakelijk is om doseringen hoger dan gebruikelijk is toe te dienen ter behandeling van bronchoconstrictie (of bronchospasmen).

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.

Lactaatacidose:
Lactaatacidose 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.

Elke ampul is klaar voor gebruik en vereist geen verdunning. Sommige soorten apparaten vereisen meer dan 2,5 ml volume: voeg in deze gevallen zoutoplossing toe aan het Ipratropiumbromide/Salbutamol om het minimaal vereiste volume te bereiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van additionele beta$_2$-agonisten, corticosteroïden, anticholinergica en xanthinederivaten (bijvoorbeeld theophylline) kan de werking van Ipratropiumbromide/Salbutamol, op de luchtwegen versterken en kan de ernst van de bijwerkingen verhogen. Door de tegenstrijdige farmacodynamische interacties met salbutamol kan een significante vermindering van de werking optreden tijdens gelijktijdig gebruik met beta-blokkers zoals propranolol.

Salbutamol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met monoamineoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva aangezien deze geneesmiddelen het effect van beta-adrenerge agonisten kunnen versterken.

Inhalatie van gehalogeneerde koolwaterstoffen bevattende anesthetica, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kunnen de gevoeligheid verhogen voor cardiovasculaire bijwerkingen van beta$_2$-agonisten. Een zorgvuldige controle is dan noodzakelijk. Als alternatief dient te worden overwogen worden om de behandeling met Ipratropiumbromide/Salbutamol , voorafgaand aan een operatie te onderbreken.

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met beta$_2$-agonisten. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij ernstige luchtwegobstructie, aangezien dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthine derivaten, diuretica en steroïden. Potentieel ernstige aritmieën kunnen voorkomen tijdens gelijktijdige toediening van digoxine en Ipratropiumbromide/Salbutamol . 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.

Het effect van andere anticholinergica kan worden versterkt.

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 onderzoek hij dieren is er bewijs van enige schadelijke effecten op de foetus bij zeer hoge doseringen. Het potentiële gevaar voor de menselijke foetus is onbekend. Ipratropiumbromide/Salbutamol ldient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen (vooral in het eerste trimester).

Salbutamol
Ervaring met het gebruik van bèta-agonisten tijdens de vroege zwangerschap suggereert dat er geen schadelijk effect is bij de doses zoals die normaliter worden gebruikt bij inhalatietherapie. Hoge systemische doseringen tijdens het einde van de zwangerschap kunnen remming van de weeën veroorzaken en kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van bèta-2-specifieke foetale/neonatale reacties zoals tachycardie en hypoglykemie. Bij inhalatietherapie in de aanbevolen doseringen is het optreden van deze schadelijke bijwerkingen aan het einde van de zwangerschap niet te verwachten.

Ipratropiumbromide
Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens.
Experimenteel onderzoek bij dieren vertoont geen directe of indirecte schadelijke effecten tijdens de zwangerschap.
Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

Borstvoeding:
Salbutamol kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend in welke mate ipratropiumbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege De farmacokinetische eigenschappen, is het niet waarschijnlijk dat er veel in de moedermelk uitgescheiden wordt. Er moet een besluit worden genomen om door te gaan / te stoppen met het geven van borstvoeding of om de behandeling met Ipatropiumbromide / salbutamol voort te zetten / te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Ipatropiumbromide / salbutamol voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Voor Ipratropiumbromide/Salbutamol is er geen onderzoek verricht naar het effect op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies naar toxiciteit voor de voortplanting(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. Patiënten die last hebben van de bovenstaande bijwerkingen moeten potentieel gevaarlijke taken zoals een voertuig besturen of machines bedienen vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de vermelde bijwerkingen kunnen worden toegewezen aan de anticholinergische en bèta-2-sympathomimetische eigenschappen van ipratropiumbromide/salbutamol. Zoals bij alle inhalatietherapie kan ipratropiumbromide/salbutamol symptomen van lokale irritatie veroorzaken. Bijwerkingen werden vastgesteld aan de hand van gegevens die werden verkregen in klinisch onderzoek en geneesmiddelenbewaking tijdens de goedkeuring van het geneesmiddel.

De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld, waren hoofdpijn, irritatie van de keel, hoest, droge mond, gastro-intestinale motiliteitsaandoeningen (waaronder obstipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld op basis van klinische onderzoeken met 3488 patiënten.

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).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie, Overgevoeligheid, Angio-oedeem van tong, lippen en gezicht	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Lactaatacidose (zie rubriek 4.4)	Zelden niet bekend
Psychische stoornissen	Psychische aandoening Zenuwachtigheid	Zelden Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid, nervositeit, tremor, vertigo Zweten	Soms Soms Zelden
Oogaandoeningen	Accommodatiestoornissen, Hoornvliesoedeem, glaucoom [(1)], oogpijn [(1)], verhoogde intra- oculaire druk [(1)], mydriasis [(1)], wazig zien, conjunctivale hyperemie, visuele halo	Zelden
Hartaandoeningen	Hartkloppingen, tachycardie Verhoogde systolische bloeddruk, aritmie Hartritmestoornissen (atriale fibrillatie, myocardischemie (zie rubriek 4.4), supraventriculaire tachycardie) verlaging van de diastolische bloeddruk	Soms Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest, dysfonie, irritatie van de keel Bronchospasmen, paradoxale bronchospasmen [(2)] (inhalatie- geïnduceerd bronchospasme), droge keel, laryngospasme, faryngeaal oedeem	Soms Zelden

Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond, misselijkheid, Gastro- intestinale motiliteitstoornis(zoals: diarree, constipatie, braken), tandbederf, mondoedeem, stomatitis, smaakveranderingen	Vaak Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huid reacties: Hyperhidrosis, huiduitslag, jeuk, urticaria, angio-oedeem, pruritus	Soms Zelden
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Spierspasmen, spierzwakte, myalgie, en spierkramp	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie (3)	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Zelden

(1) oculaire complicaties zijn gemeld wanneer vernevelde ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een adrenerg bèta-2-agonist, in contact is gekomen met de ogen - zie rubriek 4.4.

(2) net als bij andere inhalatietherapie kan paradoxaal bronchospasmen optreden met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na toediening. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende geïnhaleerde bronchusverwijder en moeten meteen worden behandeld. Ipratropiumbromide/salbutamol moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en een alternatieve therapie moet worden ingesteld indien nodig - zie rubriek 4.4.

(3) het risico van urineretentie kan verhoogd zijn bij patiënten met reeds bestaande obstructie van de urinewegen.

Zie rubriek 4.4 voor bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik,

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 het 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 als gevolg van de slechte systemische absorptie na zowel inhalatie als orale toediening. Effecten van een overdosering zullen daarom waarschijnlijk in verband staan met de salbutamolcomponent. Patiënten moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd op de mogelijke ongewenste effecten van een overdosis salbutamol.

Overdosering van salbutamol kan zich uiten als: angineuze pijn, hypertensie, hypotensie, verandering van de polsdruk, hartkloppingen, hypokaliëmie, tachycardie, aritmie, pijn op de borst, tremor, flush,

rusteloosheid, misselijkheid, hyperglycemie, metabole acidose, psychotische reacties en duizeligheid. Ook is metabole acidose waargenomen bij een overdosering van salbutamol.

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).

Management

De behandeling met ipratropiumbromide/salbutamol moet worden gestaakt. Controle van het zuur-base-evenwicht en de elektrolytenbalans moet worden overwogen. Hypokaliëmie kan optreden na een overdosis salbutamol en daarom moeten de serumkaliumspiegels worden gecontroleerd.

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. Bij deze patiënten moet ECG-monitoring plaatsvinden.

In gevallen van onderscheidend lage bloeddruk, wordt volumevervanging aanbevolen (bijvoorbeeld met plasma-expansieproducten).

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 transmitterstof die vrijkomt uit de nervus vagus. De bronchodilatatie die volgt na inhalatie van ipratropiumbromide is primair lokaal en long specifiek en van nature niet systemisch.

Salbutamol is een bèta$_2$-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 levert de gelijktijdige werking van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat op zowel muscarinereceptoren en bèta$_2$-adrenerge receptoren in de longen. Dit zorgt voor een toegenomen bronchodilatatie ten opzichte van elk middel afzonderlijk.

Pediatrische populatie:

Ipratropiumbromide/salbutamol is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ipratropium:
Absorptie
Gebaseerd op een cumulatieve excretie waarde(CREO-24u) van ongeveer 3%-4% wordt de totale systemische biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde doses 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 (Vdss) 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 en eliminatie
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.
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 via de feces was 69.4% via deze wijze van toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit na inhalatie is 3,2 uur. De belangrijkste urinaire metabolieten binden zich zwak aan de muscarine receptor 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.

Distributie
Kinetische parameters werden berekend uitgaande van de plasmaconcentraties na i.v. toediening. Het ogenschijnlijke distributievolume (Vz) is ongeveer 156 l (≈ 2,5 l/kg). Slechts 8% van het geneesmiddel wordt aan plasmaproteïnen gebonden. Salbutamol gaat door de bloed-hersenbarrière en bereikt daar concentraties tot ongeveer vijf procent van de plasmaconcentraties.

Biotransformatie en 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.

Salbutamol wordt door conjugatie gemetaboliseerd tot salbutamol 4'-O-sulfaat. Het R(-)- enantiomeer van salbutamol (levosalbutamol) wordt preferentieel gemetaboliseerd en wordt dan ook sneller uit het lichaam geklaard dan het S(+) -enantiomeer. 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 sulfaat conjugaat uitgescheiden. Na orale toediening bedroeg de urinaire excretie van onveranderd geneesmiddel en het sulfaat conjugaat respectievelijk 31,8% en 48,2% van de dosis.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van 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 (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar
Na verwijdering van desachet: 3maanden
Na het openen van de ampul: Onmiddellijk gebruiken, alle ongebruikte inhoud weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke LDPE (low-density polyethylene) ampul bevat 2,5 ml kleurloze vernevel oplossing.
Er zitten 5 ampullen in een drievoudig gelamineerd sachet (polyester vliesje/aluminium folie/polyethyleen vliesje), deze worden verpakt in kartonnen doosjes met 10, 20, 40, 60, 80 of 100 ampullen.

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 ampul.
Na eerste gebruik onmiddellijk weggooien.

Gedeeltelijk gebruikte, reeds geopende of beschadigde ampullen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C, Bus-1301,
2018 Antwerpen,
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114132

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 december 2014
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 10 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 april 2025