

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerseos 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml, verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 2,5 ml ampul voor eenmalige dosis bevat 8,8 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Een polyethyleen ampul met daarin een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerseos verneveloplossing is geïndiceerd voor de behandeling van bronchospasme bij patiënten ouder dan 12 jaar met chronische obstructieve longziekte (COPD) die een symptomatische behandeling nodig hebben met zowel ipratropiumbromide als salbutamol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 dosis is

Volwassenen (inclusief ouderen en kinderen ouder dan 12 jaar)

De inhoud van één ampul drie- tot viermaal daags.

Herhaalde toediening mag niet eerder dan na 6 uur plaatsvinden.

De dagelijkse dosering mag niet meer dan 4 ampullen bedragen.

Pediatrische patiënten

Zerseos wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar, vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Zerseos is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie en dient bij deze patiënten daarom met voorzichtigheid te worden toegediend.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatiegebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Direct na eerste opening van de ampul gebruiken.

Direct na eerste gebruik weggooien.

Zerseos kan worden toegediend met behulp van een geschikte vernevelaar, bijv. PARI LC PLUS vernevelaar, jetvernevelaar, of met behulp van een intermitterende positieve-drukventilator nadat de ampul voor eenmalig gebruik is geopend en de inhoud van de ampul is overgebracht in het reservoir van de vernevelaar. Het gebruik van de oplossing voor verneveling is niet alleen beperkt tot de gegeven voorbeelden, maar kan ook worden gebaseerd op de ervaring van de medisch deskundige. Voor de volledige instructies voor het gebruik van de vernevelaar dient de patiënt te worden geïnstrueerd om voorafgaand aan de inhalatie, de bijsluiter van het apparaat in kwestie zorgvuldig door te lezen.

De kenmerken van afgifte van de werkzame stof werden in vitro onderzocht met de PARI LC PLUS vernevelaar:

Druppelgrootte distributie (micrometer)			Snelheid van afgifte van werkzame stoffen (microgram/min)	Totale afgeleverde hoeveelheid werkzame stoffen (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 dan weer 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 eenmalige dosis is uitsluitend bestemd voor inhalatiegebruik en dient niet oraal te worden ingenomen of parenteraal te worden toegediend.

- i. De vernevelaar moet worden klaargemaakt volgens de instructies van de fabrikant en het advies van uw arts.
- ii. Verwijder voorzichtig een nieuwe ampul van de strip. Gebruik nooit een ampul die al geopend is.
- iii. Open de ampul door de ampul rechtop te houden en de dop eraf te draaien.
- iv. Knijp de volledige inhoud van de plastic ampul in het reservoir van de vernevelaar tenzij uw arts u een andere instructie heeft gegeven.
- v. Zet de vernevelaar in elkaar en gebruik deze zoals uw arts dit heeft voorgeschreven. De duur van een behandeling met een volledige inhalatiedosering ligt gewoonlijk tussen de 5 en 15 minuten.
- vi. Maak de vernevelaar na gebruik schoon volgens de instructies van de fabrikant. Het is belangrijk dat de vernevelaar goed gereinigd wordt.

Omdat de ampullen voor eenmalig gebruik geen conserveringsmiddelen bevatten, is het belangrijk dat de inhoud onmiddellijk na opening wordt gebruikt en dat voor elke toediening een nieuwe ampul wordt gebruikt om microbiële contaminatie te voorkomen. Gooi gedeeltelijk gebruikte, geopende of beschadigde ampullen voor eenmalig gebruik weg.

Eventuele verneveloplossing die is achtergebleven in het reservoir van de vernevelaar moet worden weggegooid.

Zerseos mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden in dezelfde vernevelaar.

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

4.3 Contra-indicaties

Zerseos is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of tachyritmie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor atropine of atropinederivaten en/of 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 acute, snel verergerende dyspneu of wanneer zich een verminderde reactie op de behandeling voordoet.

Patiënten aan wie een ontstekingsremmende behandeling voor regelmatig gebruik (bijv. inhalatiecorticosteroiden) wordt voorgeschreven, moeten erop gewezen worden dat zij hun ontstekingsremmende geneesmiddelen moeten blijven gebruiken, zelfs als de symptomen afnemen en zij Zerseos 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 van dit middel kunnen in zeldzame gevallen direct overgevoeligheidsreacties optreden, zoals urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasmen, of orofaryngeaal oedeem en anafylaxie.

Paradoxe bronchospasmen

Net als bij andere inhalatiebehandelingen is er een risico op inhalatiegeïnduceerde bronchoconstrictie of paradoxale bronchospasmen. Als dit optreedt, zal de patiënt direct na dosering een toename van piepende ademhaling en kortademigheid ervaren, die direct behandeld moet worden met een alternatieve presentatie of andere snelwerkende geïnhaleerde bronchodilator. De behandeling met Zerseeos moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden onderzocht, en zo nodig moet een andere behandeling worden ingesteld.

Oculaire complicaties

Er zijn ook zeldzame meldingen van een aantal oogcomplicaties wanneer vernevelde ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een bèta 2-adrenerge agonist, per ongeluk in de ogen was gesprayd. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd in het correcte gebruik van dit middel met hun vernevelaar 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 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.

Zulke oogcomplicaties kunnen o.a. zijn: mydriasis, wazig zien, verhoogde intraoculaire druk, oogpijn en nauwekamerhoekglaucoom (inclusief acuut nauwekamerhoekglaucoom). Patiënten die gevoelig zijn voor glaucoom dienen specifiek te worden gewaarschuwd omtrent de noodzaak van oogbescherming. Bij gevoelige personen is antiglaucoombehandeling effectief in de preventie van acute nauwekamerhoekglaucoom.

Oogpijn of -ongemak, wazig zien, visuele halo's of gekleurde vlekken tezamen met rode ogen als gevolg van conjunctivale congestie of cornea-oedeem kunnen kenmerken zijn van acuut nauwekamerhoekglaucoom. 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 Zerseos alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen: onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, recent myocardinfarct en/of ernstige organische hart- of bloedvaataandoeningen, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, prostaathypertrofie, blaashalsobstructie en het risico op nauwekamerhoekglaucoom.

Cardiovasculaire effecten

Voorzichtigheid is geboden wanneer Zerseos wordt gebruikt bij patiënten met een hartaandoening (ernstige hartaandoening, ischemische aandoening, aritmieën). Er kunnen cardiovasculaire effecten worden gezien bij sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder salbutamol. Er zijn enkele aanwijzingen uit postmarketinggegevens en gepubliceerde literatuur over het zeldzaam optreden van myocardischemie in verband met bèta-agonisten.

Patiënten met een onderliggende ernstige hartaandoening (bv. ischemische hartaandoening, aritmieën of ernstig hartfalen) die salbutamol krijgen voor een aandoening van de luchtwegen, 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 worden besteed aan het evalueren van symptomen als dyspneu en pijn op de borst, omdat deze van respiratoire of cardiale oorsprong kunnen zijn.

Hypokaliëmie

Als gevolg van een behandeling met bèta 2-agonisten kan zich een mogelijk ernstige hypokaliëmie voordoen. Voorzichtigheid wordt met name geadviseerd bij een ernstige luchtwegobstructie, aangezien dit effect 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 monitoren.

Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen

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

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

Tandheelkundige effecten

Er zijn meldingen van tandcariës gedaan bij gebruik van salbutamol. Het wordt aangeraden, met name bij kinderen, op een goede mondhygiëne te letten en regelmatig het gebit 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.

Pediatrische patiënten

Zerseos mag niet worden gebruikt bij kinderen (zie rubriek 4.2).

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van additionele beta-agonisten, xanthinederivaten en corticosteroiden kan het effect van Zerseos versterken. Gelijktijdig gebruik van additionele bèta 2-agonisten, corticosteroiden, anticholinergica en xanthinederivaten (zoals theofylline) kan de ernst van de bijwerkingen verhogen. Door de tegenstrijdige farmacodynamische interactie met salbutamol kan een potentieel ernstige vermindering van de werking optreden tijdens gelijktijdig gebruik van bètablokkers zoals propranolol.

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

Inhalatie van anesthetica die gehalogeneerde koolwaterstoffen bevatten, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kunnen de gevoeligheid voor cardiovasculaire bijwerkingen van bèta 2-agonisten verhogen; daarom is nauwlettende controle noodzakelijk. Als alternatief kan overwogen worden om de behandeling met Zerseos voorafgaand aan een operatie te onderbreken.

Als gevolg van een behandeling met bèta 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. Potentieel ernstige aritmieën kunnen voorkomen tijdens gelijktijdige toediening van digoxine en Zerseos. De kans op interactie wordt verhoogd door hypokaliëmie en de kaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden. Hypokaliëmie kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor aritmieën bij patiënten die worden behandeld met digoxine.

Het effect van andere anticholinerge producten kan worden versterkt.

Chronisch gebruik van Zerseos gelijktijdig met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt chronisch gebruik van Zerseos gelijktijdig met andere anticholinergica niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gelijktijdig gebruik van ipratropiumbromide en salbutamol bij zwangere vrouwen (tijdens de vroege fasen van de zwangerschap). Uit onderzoek bij dieren is er bewijs van enige schadelijke effecten op de foetus bij zeer hoge doseringen. Het potentiële gevaar voor de mens is onbekend. Zerseos mag niet worden

gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is en voorzichtigheid is geboden wanneer dit middel wordt voorgeschreven 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 doseringen die gewoonlijk voor inhalatietherapie worden gebruikt. Hoge systemische doses aan het einde van de zwangerschap kunnen de weeën remmen en kunnen bèta-2-specifieke foetale/neonatale reacties zoals tachycardie en hypoglykemie induceren. Bij inhalatietherapie met de geadviseerde doseringen worden deze bijwerkingen niet verwacht aan het einde van de zwangerschap.

Ipratropiumbromide

Er zijn geen gegevens over het gebruik bij de mens tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren vertoont geen directe of indirecte schadelijke effecten tijdens de zwangerschap. Het potentiële gevaar voor de mens is onbekend.

Borstvoeding

Salbutamol kan tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt. Het is niet bekend in hoeverre ipratropiumbromide bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de farmacokinetische eigenschappen is het niet waarschijnlijk dat er veel in de moedermelk uitgescheiden wordt.

Daarom kan dit middel tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies verricht voor Zerseos naar het effect op de vruchtbaarheid van de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet echter aan patiënten worden verteld dat ze ongewenste bijwerkingen, zoals duizeligheid, accommodatiestoornissen, mydriasis en wazig zien, kunnen krijgen tijdens de behandeling met Zerseos. Als patiënten bovenstaande bijwerkingen krijgen, dienen zij potentieel gevaarlijke taken zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te 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 bijwerkingen worden in de onderstaande tabel opgesomd volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse en de frequenties.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Symptoom	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie overgevoeligheid angio-oedeem van gezicht, lippen en tong	Zelden Zelden Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Lactatacidose	Zelden Niet bekend
Psychische stoornissen	Nervositeit Psychische stoornissen	Soms Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid, gevoel van nervositeit, tremor, vertigo Zweten	Soms Soms Zelden
Oogaandoeningen	Accommodatiestoornissen Geslotenkamerhoekglaucoom*, verhoogde intraoculaire druk*, pijn in het oog*, mydriasis*, cornea-oedeem, wazig zien, conjunctiva-hyperemie, halogezicht	Zelden Zelden
Hartaandoeningen	Hartkloppingen, tachycardie Hartritmestoornissen (waaronder atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie), Myocardischemie Aritmieën	Soms Zelden Zelden Zeer zelden

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest, dysfonie, keelirritatie Bronchospasme, laryngospasme, paradoxale bronchospasme* (d.w.z. door inhalatie geïnduceerde bronchospasme), droge keel, farynxoedeem	Soms Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, droge mond, keelirritatie Verstoringsen van de motiliteit (bijv. diarree, constipatie, braken), tandcariës, mondoedeem, stomatitis, veranderingen in de smaak	Vaak Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties Huiduitslag, jeuk, urticaria, hyperhidrose, angio-oedeem	Soms Zelden Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie, spierkramp en -zwakte, spierspasme	Zelden
Nier- en urinewegaandoening	Urineretentie*	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoringen	Asthenie	Zelden
Onderzoeken	Systolische bloeddrukstijging Diastolische bloeddruk verlaagd	Soms Zelden

*Zie rubriek 4.4 “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 zijn mild en 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, verbreding van de polsdruk, hartkloppingen, hypokaliëmie, tachycardie, aritmie, pijn op de borst, tremor, roodheid van het gelaat, rusteloosheid, misselijkheid, hyperglykemie, metabole acidose, psychotische reacties en duizeligheid. Metabole acidose is ook waargenomen bij overdosering met salbutamol, inclusief lactaatacidose.

Behandeling

De behandeling met ipratropiumbromide/salbutamol moet worden gestaakt. Controle van het zuurbasis-evenwicht en de elektrolytenbalans moet worden overwogen. Hypokaliëmie kan voorkomen na een overdosering met salbutamol en daarom dient de serumkaliumspiegel te worden gecontroleerd. Het aanbevolen antidotum bij overdosering als gevolg van salbutamol is een cardioselectieve beta-blokker. Echter, voorzichtigheid moet worden betracht bij het toedienen van deze middelen aan patiënten met een geschiedenis van bronchospasmen.

Het aanbevolen antidotum bij overdosering met salbutamol is een cardioselectieve bètablokker, maar voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van deze geneesmiddelen aan patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenerge inhalatiemiddelen, adrenergica in combinatie met anticholinergica, ATC-code: R03AL02

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

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.

Zerseos levert tegelijkertijd ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat, waardoor het effect heeft op zowel muscarine- als bèta 2-adrenerge receptoren in de longen. Dit zorgt voor een grotere bronchodilatatie ten opzichte van elk middel afzonderlijk.

Pediatrische patiënten

Ipratropiumbromide/salbutamol is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ipratropium

Absorptie

Gebaseerd op een cumulatieve excretiewaarde (CRE0-24u) van ongeveer 3-4% wordt het bereik van de totale systemische biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde doses ipratropiumbromide geschat 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 schijnbare distributievolume bij steady-state (V_{dss}) is ongeveer 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). De werkzame stof wordt minimaal (minder dan 20%) gebonden aan plasmaproteïnen. Net als andere quaternaire ammoniumverbindingen zal ipratropiumbromide naar verwachting 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 de werkzame stof gerelateerde radioactiviteit, d.w.z. moederverbinding en metabolieten, geëlimineerd in de urine. Voor deze toedieningsroute gold dat de totale radioactiviteit werd uitgescheiden via de feces. De eliminatiehalfwaardetijd van aan de werkzame stoffen gerelateerde radioactiviteit na inhalatie is 3,2 uur. Binding van de hoofdmetabolieten aanwezig in de urine aan muscarinereceptoren is verwaarloosbaar en de metabolieten dienen als ineffectief beschouwd te worden.

Salbutamol

Absorptie

Salbutamol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening en inhalatie, en de orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%. Gemiddelde piekplasmaconcentraties salbutamol van 492 pg/ml treden binnen drie uur op na inhalatie van ipratropium/salbutamol.

Distributie

Kinetische parameters werden berekend uitgaande van de plasmaconcentraties na i.v. toediening. Het schijnbare distributievolume (V_z) is ongeveer 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Slechts 8% van de werkzame stof wordt aan plasmaproteïnen gebonden. In niet-klinisch onderzoek worden in de hersenen concentraties salbutamol aangetroffen die ongeveer 5% van de plasmaconcentraties uitmaken. Deze hoeveelheid duidt echter waarschijnlijk op de distributie van de stof in het extracellulaire vocht van de hersenen.

Biotransformatie en eliminatie

Na deze 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 via conjugatie gemetaboliseerd tot salbutamol 4'-O-sulfaat. De R(-)-

enantiomeer van salbutamol (levosalbutamol) wordt gemakkelijker gemetaboliseerd dan de S(+)-enantiomeer en daardoor sneller uit het lichaam geklaard. Na intraveneuze toediening was de uitscheiding via de urine volledig na ongeveer 24 uur. Het grootste deel van de dosis (64,2%) werd als moederverbinding uitgescheiden en 12% als sulfaatconjugaat. Na orale toediening werd respectievelijk 31,8% en 48,2% van de dosis als onveranderd salbutamol of als sulfaatconjugaat via de urine uitgescheiden.

Absorptiekenmerken van de combinatie ipratropiumbromide - salbutamolsulfaat

Gelijktijdige verneveling van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat potentieert de systemische absorptie van de werkzame stoffen niet; daarom is de hogere activiteit van Zerseos het gevolg van het gecombineerde plaatselijke effect van beide stoffen op de longen na inhalatie.

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-instelling),

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar

Na verwijdering van de verpakking: 3 maanden

Na opening van de ampul: direct gebruiken, eventuele ongebruikte inhoud weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke lagedichtheidpolyethen ampul bevat 2,5 ml kleurloze verneveloplossing.

Vijf plastic ampullen zijn verpakt in een driedubbel gelamineerd sachet (polyester laag/aluminiumfolie/polyethyleen laag) en vervolgens 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

Gedeeltelijk gebruikte, geopende of beschadigde ampullen moeten in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften worden weggegooid.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60,
Box-19, 2018 Antwerpen,
België

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

RVG 118115

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 15 januari 2024