

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ipramol Steri-Neb 0,5 mg / 2,5 mg per 2,5 ml, verneveloplossing

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Ipramol Steri-Neb bevat 0,5 mg ipratropiumbromide (als monohydraat) en 2,5 mg salbutamol (als sulfaat) per ampul van 2,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Verneveloplossing.

Een LDPE ampul gevuld met een kleurloze oplossing.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Ipramol Steri-Neb is geïndiceerd voor volwassenen, jongeren en kinderen van 12 jaar en ouder.

Ipramol Steri-Neb is bestemd voor de behandeling van bronchospasmen bij patiënten die lijden aan chronisch obstructieve longaandoeningen (COPD) en die een regelmatige behandeling behoeven met zowel ipratropiumbromide als salbutamol.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

In situaties van acute dyspneu (moeite met ademen) of snelle verergering van dyspneu, moeten patiënten worden geadviseerd om onmiddellijk een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis te raadplegen als aanvullende inhalaties met Ipramol Steri-Neb niet tot voldoende verbetering leiden.

**Dosering**

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

Ipramol Steri-Neb is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierfalen en moet bij deze patiëntenpopulaties met voorzichtigheid worden gebruikt.

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 2**

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Ipramol Steri-Neb bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.

**Wijze van toediening**

Voor inhalatie.

Ipramol Steri-Neb kan worden toegediend met behulp van een geschikte 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/ventilator. Toediening dient te gebeuren in overeenstemming met de instructies van de fabrikant voor de verstuiver/ventilator. De oplossing in de ampullen voor eenmalig gebruik is uitsluitend bedoeld voor inhalatie en dient niet oraal of parenteraal worden toegediend.

1. De verstuiver/ventilator gereed maken volgens de instructies van de fabrikant en het advies van uw arts.
2. Verwijder voorzichtig een nieuwe ampul van de strip. Gebruik nooit een ampul die al geopend is.
3. Open de ampul door de ampul rechtop te houden en de dop eraf te draaien.
4. Knijp de volledige inhoud van de ampul in het reservoir van de verstuiver/ventilator, 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 een behandeling met een volledige inhalatiedosering ligt gewoonlijk tussen 5 en 15 minuten.
6. Na verstuiven de verstuiver/ventilator schoonmaken volgens de aanwijzingen van de fabrikant. Het is belangrijk dat de verstuiver/ventilator wordt schoongehouden.

Omdat de ampullen geen conserveringsmiddelen 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 weggooien.

Verwijder alle achtergebleven oplossing in het reservoir van de verstuiver/ventilator.

Het wordt sterk aanbevolen om Ipramol Steri-Neb niet met andere geneesmiddelen te mengen in dezelfde verstuiver/ventilator.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor atropine en haar derivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
- Tachyarritmie.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 31 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

Ipramol Steri-Neb mag niet worden gebruikt bij kinderen (zie rubriek 4.2).

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.

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

Er zijn ook zeldzame rapporten van enkele oogcomplicaties wanneer vernevelde ipratropiumbromide, alleen of in combinatie met een beta<sub>2</sub>-adrenerge agonist, per ongeluk in de ogen wordt gesprayd. Patiënten moeten worden geïnstrueerd voor een correct gebruik van Ipramol Steri-Neb met hun verstuiver 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.

Zulke oogcomplicaties kunnen acute hoek glaucoom, mydriasis, wazig zien, verhoogde intra-oculaire druk, oogpijn en nauwe kamerhoekglaucoom zijn.

Patiënten die gevoelig zijn voor glaucoom dienen specifiek te worden gewaarschuwd omtrent de noodzaak van oogbescherming. Bij gevoelige personen is antiglaucoom behandeling effectief in de preventie van acute nauwe kamerhoekglaucoom.

Oogpijn of ongemak, wazig zien, visuele halo of gekleurde puntjes tezamen 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.

In de volgende gevallen dient Ipramol Steri-Neb 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 myocardinfarct en/of ernstige organische hart- of vaatafwijkingen, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, darmobstructie, prostaathypertrofie, blokkering van de blaas uitstroming en het risico op nauwe kamerhoekglaucoom.

Ipramol Steri-Neb moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een hartaandoening (ernstige hartaandoening, ischemische aandoening, aritmieën). Patiënten moet geadviseerd worden om contact op te nemen met hulpdiensten als zij last krijgen van pijn op de borst of dyspneu.

Er kunnen cardiovasculaire effecten worden gezien bij sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder salbutamol. Er zijn enkele aanwijzingen uit post-marketinggegevens 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

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 4**

hartfalen) die salbutamol krijgen voor longziekten, 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 als dyspneu en pijn op de borst, omdat ze van respiratoire dan wel cardiale oorsprong kunnen zijn.

Als gevolg van een behandeling met beta<sub>2</sub>-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.

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.

Zoals met andere inhalatiebehandelingen is er een risico op inhalatiegeïnduceerde bronchoconstrictie of paradoxicale 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. Gebruik van Ipramol Steri-Neb dient onmiddellijk gestopt te worden en de patiënt moet worden beoordeeld en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling ingesteld worden.

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).

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 lactaatsniveau 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*

Ipramol Steri-Neb mag niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

#### **4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van additionele corticosteroïden, beta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonisten, anticholinergica en xanthinederivaten kan de werking van Ipramol Steri-Neb op de luchtwegen versterken en kan de ernst van de bijwerkingen verhogen. Door de tegenstrijdige farmacodynamische interacties met salbutamol

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 31 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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 monoaminoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva aangezien deze geneesmiddelen het effect van beta-adrenoceptor agonisten kunnen versterken.

Inhalatie van gehalogeneerde koolwaterstoffen bevattende anesthetica, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kunnen de gevoeligheid verhogen voor cardiovasculaire bijwerkingen van beta<sub>2</sub>-agonisten. Een zorgvuldige controle is dan noodzakelijk. Als alternatief kan overwogen worden om de behandeling met Ipramol Steri-Neb voorafgaand aan een operatie te onderbreken.

Potentieel erge hypokaliëmie kan het resultaat zijn van beta<sub>2</sub>-agonist behandeling. Bijzondere voorzichtigheid is geadviseerd bij ernstige luchtwegobstructie, omdat dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, diuretica en steroïden. Potentieel ernstige aritmieën kunnen voorkomen tijdens gelijktijdige toediening van digoxine en Ipramol Steri-Neb. De kans op een interactie wordt nog verhoogd door hypokaliëmie en dit moet regelmatig gecontroleerd worden. Hypokaliëmie kan verhoogde gevoeligheid voor aritmieën in patiënten die worden behandeld met digoxine meebrengen.

Het effect van andere anticholinerge verbindingen kan worden versterkt.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

De veiligheid van Ipramol Steri-Neb tijdens de zwangerschap is nog niet vastgesteld.

Er moet rekening worden gehouden met het remmende effect van Ipramol Steri-Neb op de samentrekking van de baarmoeder. De voordelen van het gebruik van Ipramol Steri-Neb tijdens een bevestigde of vermoede zwangerschap moeten worden afgewogen tegen de mogelijke schade aan de foetus. De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen met betrekking tot het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester.

Voor resultaten van preklinische onderzoeken, zie rubriek 5.3.

##### ***Borstvoeding***

Het is niet bekend of ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat worden uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel in vet onoplosbare quaternaire kationen in de moedermelk terechtkomen, wordt het onwaarschijnlijk geacht dat ipratropiumbromide de zuigeling in significante mate zal bereiken wanneer het via inhalatie wordt toegediend. Aangezien echter veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden, dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen wanneer Ipramol Steri-Neb wordt gegeven aan moeders die borstvoeding geven.

##### ***Vruchtbaarheid***

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van Ipramol Steri-Neb op de vruchtbaarheid bij

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 31 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

de mens. Preklinische onderzoeken met ipratropiumbromide en salbutamol lieten geen nadelig effect op de vruchtbaarheid zien (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 Ipramol Steri-Neb. Patiënten die last hebben de bovenstaande bijwerkingen moeten potentieel gevaarlijke taken zoals rijden of machines bedienen vermijden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Veel van de beschreven bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta-2-sympathomimetische eigenschappen van ipratropium/salbutamol. Zoals bij alle inhalatietherapieën kan Ipramol Steri-Neb symptomen van lokale irritatie veroorzaken. Bijwerkingen werden geïdentificeerd op basis van gegevens verkregen via klinische onderzoeken en geneesmiddelenbewakingsactiviteiten in de fase na goedkeuring van het geneesmiddel.

De meest frequent gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren hoofdpijn, keelirritatie, hoesten, droge mond, gastrointestinale motiliteitsstoornissen (waaronder constipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

Bijwerkingen zijn aangegeven in onderstaande tabel, gebaseerd de indeling volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Symptomen</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie Overgevoelighedsreacties waaronder angio-oedeem van de tong, lippen en het gezicht
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Niet bekend	Lactaatacidose (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	Soms	Rusteloosheid
	Zelden	Geheugenstoornissen, psychische stoornissen, angst, hyperactiviteit bij kinderen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn Duizeligheid Tremor

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML  
verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 31 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

Oogaandoeningen	Zelden	Accommodatiestoornissen Cornea-oedeem Pijn in het oog Mydriase Verhoogde intra-oculaire druk Glaucoom Wazig zien Conjunctiva hyperemie Halogezicht
Hartaandoeningen	Soms	Palpitaties, tachycardie
	Zelden	Aritmieën Perifere vasodilatatie Cardiale aritmieën (inclusief atriale fibrillatie, supraventriculaire tachycardie en extrasystoles) en coronaire ischemische aandoening Myocardiale ischemie (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoesten Dysfonie
	Zelden	Droge keel Bronchospasmen Laryngospasmen Dyspneu Paradoxiële bronchospasmen (i.e. inhalatie geïnduceerde bronchospasmen) Farynxoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Droge mond Misselijkheid Irritatie van de keel
	Zelden	Diarree Braken Constipatie Verstoring van de motiliteit Mondoedeem Stomatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Rash Urticaria Pruritus Hyperhidrosis Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden	Myalgie Spierkramp Spierzwakte

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 31 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Asthenie
Onderzoeken	Soms	Verhoogde systolische bloeddruk
	Zelden	Verhoogde diastolische bloeddruk

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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Symptomen

Het is te verwachten dat de effecten van een overdosis voornamelijk verband houden met salbutamol. De verwachte symptomen van een overdosis zijn dezelfde als die van overmatige bèta-adrenerge stimulatie, met als belangrijkste tachycardie, hartkloppingen, angineuze pijn, hypertensie, hypotensie, verbreding van de polsdruk, hypokaliëmie, tachycardie, aritmie, pijn op de borst, tremor, flush, rusteloosheid en duizeligheid. Patiënten dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden voor de potentiële ongewenste effecten van overdosering met 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/pyrexie).

Hypokaliëmie kan voorkomen na een overdosering met salbutamol en daarom dient de serumkaliumspiegel in de gaten worden gehouden.

De te verwachten symptomen van een overdosering met ipratropiumbromide (zoals een droge mond, accommodatiestoornissen) zijn mild en van voorbijgaande aard, door de wijde therapeutische breedte en door de lokale toepassing.

Behandeling

Sedativa, kalmeringsmiddelen, in ernstige gevallen intensieve behandeling.

Bèta-receptorblokkers, bij voorkeur selectief voor bèta 1, zijn geschikt als specifiek antidota; er moet echter rekening worden gehouden met een mogelijke verhoogde bronchiale obstructie en de dosis moet zorgvuldig worden aangepast bij patiënten die lijden aan bronchiale astma.



**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 9**

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: salbutamol en ipratropiumbromide voor obstructieve longziekte, ATC-code: R03A L02.

#### Werkingsmechanisme

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasymphaticolytische) eigenschappen. In preklinische studies lijkt het vageel gemedieerde reflexen te remmen door de werking van acetylcholine, de transmitter die wordt afgegeven door de nervus vagus, tegen te werken. Anticholinergica voorkomen de verhoging van de intracellulaire concentratie van calciumionen, welke door de interactie van acetylcholine met de muscarinereceptor op het bronchiale gladde spierweefsel veroorzaakt wordt. De afgifte van calciumionen wordt gemedieerd door het second-messenger systeem, bestaande uit inositoltrifosfaat (IP3) en diacylglycerol (DAG).

De bronchodilatatie die optreedt na inhalatie van ipratropiumbromide is voornamelijk lokaal en specifiek van aard in de long en niet systemisch.

Salbutamol is een beta<sub>2</sub>-adrenoceptor 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.

Ipramol Steri-Neb levert de gelijktijdige werking van ipratropiumbromide en salbutamol op zowel muscarinereceptoren en beta<sub>2</sub>-adrenoceptor receptoren in de longen. Dit zorgt voor een toegenomen bronchodilatatie ten opzichte van elk geneesmiddel afzonderlijk.

Gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met reversibele bronchospasmen hebben aangetoond dat ipratropium/salbutamol een bronchusverwijdend effect heeft dat groter is dan het effect van zijn componenten, zonder bijwerkingen te versterken.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Vanuit farmacokinetisch oogpunt is de werkzaamheid die is waargenomen in klinische onderzoeken met ipratropium/salbutamol het gevolg van een lokaal effect op de longen na inhalatie. Na inhalatie bereikt gewoonlijk 10 tot 39% van de dosis de longen, afhankelijk van de formulering, inhalatietechniek en -apparaat, terwijl de resterende dosis achterblijft in het mondstuk van het toedieningsapparaat, de mond en het bovenste gedeelte van de luchtwegen (orofarynx).

Het deel van de dosis dat de longen bereikt wordt snel opgenomen in de circulatie (binnen enkele minuten). De hoeveelheid werkzame stof die in de orofarynx wordt afgezet, wordt langzaam ingeslikt en passeert het maagdkanaal. Derhalve is de systemische blootstelling een functie van orale en pulmonale biologische beschikbaarheid.

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 10**

Ipratropium

De cumulatieve renale uitscheiding (0-24 uur) van ipratropium (moederverbinding) is ongeveer 46% van een intraveneus toegediende dosis, minder dan 1% van een oraal toegediende dosis en ongeveer 3-4% van een geïnhaleerde dosis. Op basis van deze gegevens wordt de totale systemische biologische beschikbaarheid na een orale of geïnhaleerde dosis van ipratropiumbromide geschat op respectievelijk 2% en 7-9%. Hiermee rekening houdend, dragen doses ingeslikt ipratropiumbromide niet significant bij aan de systemische blootstelling.

De kinetische parameters die de dispositie van ipratropium beschrijven, zijn berekend aan de hand van plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Een snelle bifasische afname is waargenomen in plasmaconcentraties. Het schijnbare distributievolume bij steady-state ( $V_{dss}$ ) is ongeveer 176 l ( $\approx 2,4$  l/kg). Het geneesmiddel bindt slechts beperkt aan plasma-eiwitten (minder dan 20%). Preklinische studies met ratten en honden toonden aan dat de quaternaire amine ipratropium de bloed-hersenbarrière niet passeert.

De terminale eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,6 uur. Ipratropium heeft een totale klaring van 2,3 l/min en een renale klaring van 0,9 l/min. Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van de dosis gemetaboliseerd, voornamelijk in de lever door oxidatie.

In een excretiebalansstudie bedroeg de cumulatieve renale excretie (6 dagen) van geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit (inclusief moederverbinding en alle metabolieten) 72,1% van de dosis na intraveneuze toediening, 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie. De totale radioactiviteit uitgescheiden in de feces bedroeg 6,3% na intraveneuze toediening, 88,5% na orale toediening en 69,4% na inhalatie.

Met betrekking tot de excretie van geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit na intraveneuze toediening, geschiedt de excretie voornamelijk via de nieren. De eliminatie halfwaardetijd van de geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit (moederverbinding en alle metabolieten) is 3,6 uur. Binding van de hoofdmoleculen aanwezig in de urine aan muscarine receptoren is zwak en worden als ineffectief beschouwd.

Salbutamol

Salbutamol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening via zowel inhalatie als de maag en heeft een orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 50%. De gemiddelde piekplasmaconcentratie voor salbutamol, 492 pg/ml, treedt op binnen drie uur na inhalatie van Ipramol Steri-Neb. Na deze eenmalige inhalatietoediening wordt ongeveer 27% van de geschatte orale dosis uit het apparaat onveranderd uitgescheiden in de 24-uurs urine. Kinetische parameters werden berekend uit plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Het schijnbare distributievolume ( $V_z$ ) is ongeveer 156 l ( $\approx 2,5$  l/kg).

Slechts 8% van het geneesmiddel bindt zich aan plasma-eiwitten. Salbutamol passeert de bloed-hersenbarrière en bereikt concentraties die overeenkomen met ongeveer 5% van de plasmaconcentraties. 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 daarmee sneller uit het lichaam geklaard. Na intraveneuze toediening was de uitscheiding via de urine

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML**  
**verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 31 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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

Co-administratie van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat leidt niet tot een versterking van de systemische absorptie van beider componenten. Het additieve effect van Ipramol Steri-Neb is dus het gevolg van de gecombineerde lokale werking van beide middelen op de longen na inhalatie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De acute toxiciteit van ipratropiumbromide/salbutamol na toediening van een enkele inhalatie werd getest bij ratten en honden. Er werden geen systemische toxische effecten waargenomen en de combinatie werd lokaal goed verdragen.

Er zijn twee 13 weken durende inhalatietoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij ratten en honden met de combinatie van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat. De cardiovasculaire resultaten die in de bovengenoemde onderzoeken zijn verkregen, zijn algemeen bekend met bèta-adrenergica zoals salbutamol. Het toxicologische profiel van ipratropiumbromide is ook al vele jaren bekend en wordt gekenmerkt door typische anticholinergische effecten zoals droogheid van de slijmvliezen van het hoofd, mydriasis, droge keratoconjunctivitis (droge ogen) alleen bij honden, verminderde tonus en remming van de gastrointestinale motiliteit (rat).

Er bestaan reproductietoxicologische studies voor de twee afzonderlijke componenten van ipratropiumbromide/salbutamol en deze brachten slechts marginale effecten aan het licht, indien aanwezig, op embryo's, foetussen en jongen. Deze effecten traden op bij maternale toxische doses.

Beide stoffen zijn afzonderlijk getest in talrijke *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitstesten. Noch salbutamolsulfaat noch ipratropiumbromide heeft enig bewijs van mutagene eigenschappen aangetoond. Bovendien heeft ipratropiumbromide/salbutamol geen genotoxische activiteit aangetoond in *in vitro*-assays.

Salbutamolsulfaat en ipratropiumbromide zijn afzonderlijk getest op neoplastische eigenschappen in verschillende carcinogenese-onderzoeken. De resultaten na orale toediening van salbutamolsulfaat werden zonder klinische relevantie beschouwd en leidden bijgevolg niet tot enige beperking van het klinische gebruik van salbutamolsulfaat.

Van ipratropiumbromide is niet aangetoond dat het carcinogeen is wanneer het oraal wordt getest bij muizen en ratten. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor immunotoxicologische effecten veroorzaakt door ipratropiumbromide/salbutamol afzonderlijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML  
verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 12**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Verdund zoutzuur voor pH-stelling  
Water voor injecties

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

LDPE ampullen (Steri-Neb) welke 2,5 ml oplossing bevatten, verwerkt in een strip van 5 stuks. Elke strip is verpakt in een zakje van folie. Deze zakjes worden verpakt in kartonnen doosjes met als inhoud 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 of 60 Steri-Neb's en een 2 x 30 ampul-verpakking in een kartonnen doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Aangezien de ampullen voor éénmalig gebruik geen conserveringsmiddel bevatten, is het belangrijk dat de inhoud onmiddellijk na openen wordt gebruikt en dat een verse ampul wordt gebruikt voor elke toediening om microbiële contaminatie te vermijden. Gedeeltelijk gebruikte, geopende of beschadigde flacons weggooien in overeenstemming met de lokale regelgeving.

Maak de inhalator na inhalatie als volgt schoon volgens de instructies van de fabrikant: het mondstuk moet worden schoongemaakt met heet water. Indien zeep wordt gebruikt, het mondstuk zeer goed spoelen met water. Na droging de cap weer op het mondstuk plaatsen.

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

Teva Nederland B.V.

**IPRAMOL STERI-NEB 0,5 MG / 2,5 MG PER 2,5 ML  
verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 31 mei 2022**

**Bladzijde : 13**

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 33224

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2006

Datum van laatste verlenging: 14 april 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6 en 4.8 t/m 5.3: 31 mei 2022

0522.11v.LD