

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Combivent® 0,5 mg/2,5 ml + 2,5 mg/2,5 ml
Verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2,5 ml oplossing voor inhalatie bevat 522 mcg ipratropiumbromide monohydraat (= 500 mcg ipratropium bromide watervrij) en 3013 mcg salbutamolsulfaat (= 2500 mcg salbutamol base).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Combivent is aangewezen voor de behandeling van bronchospasmen bij **volwassenen** met chronisch obstructief longlijden die behoefte hebben aan een symptomatische behandeling met een combinatie anticholinergicum/bèta-2-mimeticum.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Combivent verneveloplossing is uitsluitend bestemd voor volwassenen.

Volwassenen (ook ouderen)

- De aanbevolen posologie bedraagt 1 ampul, 3 à 4 maal daags.

Bijzondere populaties

Nier- of leverinsufficiëntie

- Er zijn geen gegevens beschikbaar. Combivent verneveloplossing moet met de nodige omzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Pediatrische populatie

- Combivent mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren.

Astma

- ☐ In geval van astma moet een gelijktijdige anti-inflammatoire behandeling worden overwogen.

Behandeling van acute aanvallen

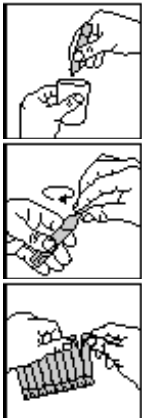
- ☐ In de meeste gevallen is 1 ampul voldoende om de symptomen te verlichten.
- ☐ In ernstige gevallen, wanneer de aanval niet met 1 ampul kan worden verlicht, kan de toediening van een tweede ampul nodig zijn. De patiënt wordt dan aangeraden om onmiddellijk een arts te raadplegen of zich naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis te begeven.

Als hogere dosissen Combivent dan aanbevolen noodzakelijk zijn om de symptomen onder controle te brengen, moet het behandelingsplan van de patiënt opnieuw worden geëvalueerd.

Wanneer bij snel verergerende dyspneu de behandeling met Combivent verneveloplossing voor inhalatie geen verbetering brengt, wordt de patiënt aangeraden om onmiddellijk een arts te raadplegen of zich naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis te begeven.

Wijze van toediening

- Combivent verneveloplossing moet via een vernevelaar of via een toestel met positieve intermittente druk worden toegediend.
- Elke ampul is gebruiksklaar en moet niet meer worden opgelost. Sommige toestellen vergen echter een hoger volume dan 2,5 ml: in die gevallen voegt men aan Combivent fysiologisch serum toe om het vereiste minimale volume te bereiken.
- De oplossing is voor inhalatie bestemd en niet voor orale inname of parenterale toediening.
- De behandeling moet onder medisch toezicht worden opgestart en toegediend, bijvoorbeeld in een ziekenhuis. Een behandeling thuis wordt slechts in uitzonderlijke gevallen aanbevolen (ernstige symptomen of patiënten die hogere doses nodig hebben) wanneer een lage dosis snelwerkende bèta-agonisten onvoldoende verlichting heeft geboden, en na raadpleging van een ervaren arts.
- De behandeling met de verneveloplossing voor inhalatie moet altijd worden begonnen aan de laagst aanbevolen dosis (1 ampul). In zeer ernstige gevallen is het soms nodig om 2 ampullen te gebruiken om de symptomen te verlichten. De toediening moet worden stopgezet zodra de symptomen voldoende onder controle zijn.



tek. 1

tek. 2

tek. 3

1. De inhalator voorbereiden volgens de instructies van de arts of de fabrikant.
2. Een ampul met monodosis afscheuren (tek. 1).
3. De ampul met monodosis openen door aan het bovenste uiteinde te draaien (tek. 2).
4. De inhoud in het reservoir van de inhalator ledigen en het verdunningsmiddel toevoegen (tek. 3).
5. De inhalator conform de instructies gebruiken.
6. Na gebruik, de eventuele resten van de oplossing weggooien en het toestel schoonmaken.

Aangezien de ampul voor eenmalig gebruik geen bewaarmiddel bevat, is het belangrijk om de oplossing voor inhalatie na openen te gebruiken en voor elke aerosoltoepassing een nieuwe ampul te openen om microbiële besmetting te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, geopende of beschadigde ampullen moeten worden weggegooid.

Het wordt sterk aanbevolen de Combivent verneveloplossing niet met andere geneesmiddelen in dezelfde inhalator te mengen.

4.3 Contra-indicaties

Combivent is niet geïndiceerd bij patiënten met:

- Obstructieve hypertrofische cardiomyopathie, tachyritmie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Combivent verneveloplossing is uitsluitend bestemd voor volwassenen.
- Grote dosissen salbutamol kunnen reeds bestaande ketoacidose verergeren. Het is daarom raadzaam om Combivent met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met ketoacidose.
- Combivent moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande convulsiestoornissen.

Hypersensibiliteit

- Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, zoals zeldzame gevallen van urticaria, oedeem van Quincke, huidreacties, bronchospasme en orofaryngeaal oedeem.

Bronchospasme

- Zoals met andere inhalatiegeneesmiddelen zijn gevallen van paradoxaal bronchospasme, die het leven van de patiënt in gevaar kunnen brengen, gemeld met Combivent. Als een dergelijke reactie optreedt, moet het gebruik van Combivent onmiddellijk worden stopgezet en een alternatief worden gezocht.

Oogcomplicaties

- Geïsoleerde gevallen van oogverwikkelingen (zoals mydriasis, verhoogde oogboldruk, gesloten-hoek-glaucoom, oogpijn) werden gerapporteerd nadat ipratropiumbromide in aerosolvorm (alleen of in combinatie met een bètamimeticum) in contact met het oog was gekomen. Bij het optreden van oogpijn of ooghinder, troebel zien, visuele halo's of gekleurde beelden gecombineerd met rode ogen (toe te schrijven aan congestie van het bindvlies en oedeem van de cornea), kan het gaan om de symptomen van een acuut gesloten-hoek-oedeem. Als zo'n geheel van symptomen optreedt, moet onmiddellijk een specialist worden geraadpleegd en een behandeling met een myotisch collyrium worden ingesteld.
- De patiënten moeten worden geïnformeerd over het correcte gebruik van Combivent verneveloplossing. Men moet er zorg voor dragen de ogen niet bloot te stellen aan de verstuiving van Combivent. Patiënten met een predispositie voor glaucoom moeten er extra op gewezen worden dat zij hun ogen moeten beschermen. Er wordt aanbevolen de oplossing te verstuiven via een mondstuk. Als dit niet beschikbaar is en als men gebruik maakt van een masker, moet men ervoor zorgen dat het goed aangepast en correct afgesteld is.

Systemische effecten

- In de volgende situaties mag Combivent slechts worden toegediend na een zorgvuldige evaluatie van de voordeel/risico verhouding: onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, recent myocardinfarct, ernstige cardiovasculaire stoornissen, hyperthyroïdie, feochromocytoom, risico van gesloten-hoek-glaucoom, prostaathypertrofie of blaashalsobstructie.

Cardiovasculaire effecten

- Met sympathicomimetische geneesmiddelen, waaronder Combivent, kunnen cardiovasculaire effecten optreden. Post-marketing data en gegevens uit de gepubliceerde literatuur hebben zeldzame gevallen van myocardischemie in verband met bèta agonisten gemeld. Patiënten met een ernstige onderliggende hartaandoening (bv. ischemische hartaandoening, aritmie of ernstige hartinsufficiëntie) die Combivent krijgen, moeten gewaarschuwd worden dat zij een arts moeten raadplegen in geval van pijn in de borststreek of andere symptomen die op een verergering van hun hartaandoening wijzen. Bijzondere aandacht is vereist bij het evalueren van symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek omdat deze symptomen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong kunnen zijn. Daarnaast geven verschillende farmacologische bronnen een waarschuwing over de cardiovasculaire veiligheid (myocardinfarct, beroerte en cardiovasculaire sterfte) bij het gebruik van geïnhaleerde anticholinergica (zoals ipratropium). Recentere studies relativeren dit risico echter.

Hypokaliëmie

- Behandeling met bètamimetica kan resulteren in een mogelijk ernstige hypokaliëmie. Verschillende farmacologische bronnen waarschuwen met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid (myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit) bij gebruik van inhalatie-anticholinergica (zoals ipratropium) bij patiënten met COPD. Recentere studies relativeren dit risico echter.
- Het is nodig bijzonder waakzaam te zijn bij ernstige obstructie van de luchtwegen omdat deze hypokaliëmie kan toenemen door gelijktijdige behandeling met xanthenes, steroïden of diuretica.
- Meer nog, de hypoxie kan ook het effect van de hypokaliëmie op het hartritme verergeren. In deze situaties is monitoring van de kaliumserumwaarden aanbevolen.

Stoornissen van de maag-darmmotiliteit

- Patiënten met mucoviscidose kunnen gevoelig geworden zijn voor stoornissen van de maagdarmmotiliteit.

Dyspneu

- De patiënt moet worden gewaarschuwd om, in geval van acute dyspneu die snel verergert, onmiddellijk een arts te raadplegen of zich naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis te begeven.

Interferentie met laboratoriumtests of andere diagnostische bepalingen

- Het gebruik van Combivent kan, omwille van de aanwezigheid van salbutamol, tot positieve testresultaten leiden bij opsporing van misbruik van stoffen voor niet-klinische doeleinden, bijvoorbeeld in het kader van de verbetering van sportieve prestaties (doping).

Lactatacidose

- Lactatacidose is gemeld in verband met behandeling met hoge therapeutische doses van intraveneuze en vernevelde kortwerkende bèta-agonisten, hoofdzakelijk bij patiënten die worden behandeld voor een acute exacerbatie van bronchospasmen bij ernstige astma of een chronische obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.8 en 4.9). Een stijging van het lactaatsniveau in het bloed 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

- Gelijktijdige chronische toediening van Combivent met andere anticholinergica werd niet onderzocht. De gelijktijdige chronische toediening van Combivent met andere anticholinergica wordt daarom afgeraden.
- Gelijktijdige toediening van xanthinederivaten, andere bètamimetica of andere anticholinergica kan voor bijwerkingen zorgen (waaronder cardiovasculaire bijwerkingen).
- Hypokaliëmie veroorzaakt door bèta-mimetica kan verergeren door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, glucocorticoiden en diuretica. Hiermee moet men bijzonder rekening houden bij patiënten met ernstige luchtwegobstructie.
- Hypokaliëmie kan aanleiding geven tot een verhoogde neiging tot aritmie bij patiënten die behandeld worden met digoxine. In die omstandigheden is opvolging van de kaliëmie aan te bevelen.
- Het serumgehalte van digoxine kan bij gelijktijdig gebruik van Combivent dalen. Gelijktijdig gebruik van Combivent en digoxine dient te gebeuren met de nodige voorzichtigheid.
- Tijdens gelijktijdige behandeling met bètablokkers kan soms een belangrijke vermindering van het bronchodilaterend effect van Combivent optreden. Cardioselectieve bètablokkers kunnen met voorzichtigheid worden gebruikt als een alternatieve behandeling.
- Toediening van bètamimetica moet voorzichtig gebeuren bij patiënten behandeld met mono-amino-oxidase-remmers of met tricyclische antidepressiva omdat hun bètamimetische activiteit erdoor versterkt wordt.
- Inhalatie van anesthesie verwekkende koolwaterstoffen, zoals halothaan of fluraan kan de gevoeligheid voor de cardiovasculaire effecten van de bètamimetica verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschappen) over het gebruik van ipratropiumbromide of salbutamolsulfaat bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben geen bewijs geleverd van directe of indirecte schadelijke effecten op de voortplanting (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg is het aangewezen om het gebruik van ipratropiumbromide tijdens het 1^e trimester van de zwangerschap te vermijden.

Het inhiberende effect van Combivent op de uterine contractie moet eveneens in overweging worden genomen.

De voordelen van het gebruik van Combivent tijdens een bevestigde of vermoede zwangerschap moeten worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Borstvoeding

Er zijn niet voldoende gegevens bekend of ipratropiumbromide, salbutamolsulfaat of hun metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen om hetzij de borstvoeding hetzij de behandeling met ipratropiumbromide te onderbreken dan wel stop te zetten, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind t.o.v. de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van Combivent op de menselijke fertiliteit. Klinische gegevens over de fertiliteit zijn niet beschikbaar, noch voor de combinatie van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat, noch voor een van de bestanddelen van deze combinatie.

In niet-klinische studies met ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat werd geen enkel negatief effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Combivent heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Er zijn geen studies uitgevoerd wat betreft de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënt moet echter gewaarschuwd te worden dat hij bijwerkingen kan ervaren zoals duizeligheid, accommodatieproblemen, mydriase en visuele moeilijkheden tijdens de behandeling met Combivent. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

Het merendeel van de bijwerkingen kan worden toegeschreven aan de anticholinergische en β -adrenergische eigenschappen van Combivent. Zoals bij elke plaatselijke behandeling kan Combivent lokale irritaties veroorzaken.

De vaakst voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd werden tijdens de klinische studies zijn: hoofdpijn, irritatie van de keel, hoest, droge mond, problemen met de gastro-intestinale motiliteit (met inbegrip van constipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

Overzicht in tabelvorm van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn geclassificeerd in functie van hun incidentie, gebruik makend van het volgende systeem:

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 ($< 1/10.000$)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden:

- Anafylactische reactie*
- Overgevoeligheid*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden:

Niet bekend:

- Hypokaliëmie*
- Lactatacidose (zie rubriek 4.4)

Psychische stoornissen:

Soms:

Zelden:

- Zenuwachtigheid
- Psychische stoornissen*

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms:

Zelden:

- Hoofdpijn
- Tremor
- Vertigo
- Transpiratie

Oogaandoeningen:

Wanneer ipratropiumbromide (alleen of in combinatie met een bèta-2-mimeticum) in de ogen terechtkomt:

Zelden:

- Accommodatieproblemen
- Cornea oedeem
- Glaucoom*
- Verhoogde intra-oculaire druk*
- Mydriase*
- Troebel zicht*
- Oogpijn*
- Bindvlieshyperemie*
- Halo*

Hartaandoeningen:

Soms:

Zelden:

- Hartkloppingen
- Tachycardie
- Atriumfibrillatie
- Aritmieën
- Supraventriculaire tachycardie*
- Ischemie van het myocard*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms:

Zelden:

- Hoest
- Dysfonie
- Droge keel
- Bronchospasme*
- Paradoxaal bronchospasme*
- Laryngospasme*
- Oedeem van de farynx*

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Soms:

Zelden:

- Monddroogheid
- Misselijkheid
- Irritatie van de keel
- Diarree
- Braken
- Constipatie
- Stoornissen van de maagdarmmotiliteit
- Oedeem van de mond*
- Stomatitis*

Aandoeningen van de huid en van het onderhuidse bindweefsel:

Soms:

Zelden:

- Huidreacties
- Rash
- Pruritus
- Urticaria
- Angio-oedeem*
- Hyperhidrose*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden:

- Spierkrampen
- Spierzwakte*
- Myalgie*

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms:

- Urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden:

- Asthenie

Onderzoeken:

Soms:

Zelden:

- Verhoogde bloeddruk (systolisch)
- Lage bloeddruk (diastolisch)*

* Bijwerking in geen enkele van de geselecteerde klinische proeven over Combivent waargenomen. Een schatting van de vervangfrequentie werd uitgevoerd volgens de Europese SPK-richtlijn met $3/3488=0,00086$, dat als "zelden" wordt gerapporteerd.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Postbus 97 - B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen:

Alle effecten van overdosering zijn waarschijnlijk gerelateerd aan het salbutamol component: de verwachte symptomen zijn dan ook die van een excessieve bètamimetische stimulatie en zijn licht tot matig van ernst. Manifestaties van overdosering met salbutamol kunnen het volgende omvatten: tachycardie, hartkloppingen, tremor, hypertensie, tachypneu, hypotensie, trage pols, angorpijn, ritmestoornissen, agitatie, misselijkheid, braken, hypokaliëmie, hyperglykemie en roodheid van het aangezicht.

Bij een overdosis salbutamol werd ook metabole acidose waargenomen, 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).

De verwachte symptomen van ipratropium-overdosering (zoals monddroogheid en oogaccomodatiestoornissen) zijn goedaardig en van voorbijgaande aard, gezien de brede therapeutische index van ipratropium en de lokale toediening.

Behandeling:

De behandeling met Combivent moet worden onderbroken. Monitoring van zuur-base-evenwicht en elektrolyten moet worden overwogen.

Sedativa en, zo nodig in ernstige gevallen, intensieve behandeling kan noodzakelijk zijn. De bètablokkers, bij voorkeur de bèta-1-selectieve, zijn geschikt als specifieke antidota. Men moet echter wel rekening houden met een eventuele verergering van de bronchiale obstructie en de dosis zorgvuldig aanpassen bij patiënten met bronchiaal astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sympathicomimetica in combinatie met anticholinergica.
ATC-code: R03AL02

Werkingmechanisme en farmacodynamiek

Ipratropiumbromide is een quaternair ammoniumderivaat met anticholinergische eigenschappen (parasympholytische). Tijdens niet-klinische studies lijkt het de vagale tonus, die bronchoconstrictie veroorzaakt, te remmen door de werking tegen te gaan van acetylcholine, een transmitter die door de nervus vagus wordt afgescheiden.

Anticholinergica verhinderen een verhoging van de intracellulaire concentratie van Ca^{++} , resultaat van de interactie van acetylcholine met de muscarinereceptoren van de gladde spieren van de luchtwegen. De afgifte van Ca^{++} gebeurt via het tweede messengersysteem bestaande uit IP3 (inositoltrifosfaat) en van DAG (diacylglycerol).

De bronchodilatatie die volgt op de inhalatie van ipratropiumbromide is toe te schrijven aan de specifieke lokale werking van het product en niet aan een systemische werking.

Salbutamol is een bèta-2-adrenergicum dat een relaxatie verwekt van de gladde musculatuur van de ademhalingswegen, van de trachea tot de bronchioli. Het beschermt tegen bronchoconstrictie veroorzakende situaties.

Combivent combineert de effecten van ipratropium en salbutamol, die dankzij hun verschillend aangrijpingspunt (het ene werkt op de muscarinereceptoren, het andere op de bèta-2-adrenerge receptoren) een synergetisch bronchusverwijdend effect veroorzaken.

Doeltreffendheid en klinische veiligheid

Gecontroleerde studies hebben aangetoond dat het bronchusverwijdend effect van Combivent groter is dan voor elk van zijn componenten afzonderlijk bij patiënten met reversibele bronchospasmen en dat de bijwerkingen niet worden versterkt.

Pediatrische populatie

Combivent werd niet onderzocht bij de pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het therapeutische effect van de associatie van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat is te danken aan de lokale werking op de luchtwegen.

Na inhalatie komt, in het algemeen, 10 à 39 % van de dosis in de longen terecht, al naargelang de samenstelling, de technische inhalatie en het toestel, terwijl de rest van de toegediende dosis in het mondstuk, de mond en de bovenste luchtwegen (orofarynx) terecht komt. Het gedeelte van de dosis dat in de longen terecht komt bereikt de circulatie erg snel (na enkele minuten). De hoeveelheid die in de orofarynx terecht komt wordt langzaam doorgeslikt en komt in de gastro-intestinale tractus terecht. Bijgevolg hangt de systemische blootstelling af van zowel de orale als de pulmonaire biodisponibiliteit.

Men heeft aangetoond dat het simultaan inhaleren van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat de systemische resorptie van elk bestanddeel niet versterkt en dat de complementaire werking van de beide bestanddelen zich ter hoogte van de longen manifesteert.

Ipratropium

Absorptie

De cumulatieve renale excretie (0-24h) van de verwante stof wordt geschat op minder dan 1% van de orale dosis en op ongeveer 3-13% van de via inhalatie toegediende dosis.

Op basis van die gegevens wordt de totale biobeschikbaarheid van de orale en geïnhaleerde doses van ipratropiumbromide geschat op respectievelijk 2% en 7 à 28 %. Hiermee rekening houdend, dragen de ingeslikte porties ipratropiumbromide niet significant bij tot de systemische blootstelling.

Distributie

De farmacokinetische parameters werden afgeleid van de plasmawaarden na intraveneuze toediening. Een snelle bifasische afname van de plasmawaarden werd waargenomen. Het distributievolume dat het evenwicht benadert (V_{dss}) bedraagt ongeveer 176 L ($\approx 2,4$ L/kg). De binding aan de plasmaproteïnes is zwak (minder dan 20%). Uit niet-klinische gegevens blijkt dat ipratropium (quaternair amine) niet door de placenta of de bloed-hersenbarrière gaat.

Biotransformatie

Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van een dosis gemetaboliseerd, het grootste deel waarschijnlijk via oxidatie in de lever. De binding tussen de belangrijkste urinaire metabolieten en de muscarinereceptor is zwak. Daarom worden de urinaire metabolieten als inefficiënt beschouwd.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van het werkzame bestanddeel in de eindfase bedraagt ongeveer 1,6 uur.

De totale klaring van ipratropium bedraagt 2,3 L/min en de renale klaring 0,9 L/min.

In een studie van de excretiebalans vertegenwoordigt de cumulatieve renale excretie (6 dagen) van de aan het bestanddeel gebonden radioactiviteit (met inbegrip van een verwant bestanddeel en de andere metabolieten) 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie. De totale uitgescheiden radioactiviteit in de feces bedraagt 6,3% na intraveneuze toediening, 88,5% na orale toediening en 69,4% na inhalatie. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de aan het bestanddeel gebonden radioactiviteit (verwante stof en metabolieten) is 3,6 uur.

Salbutamol

Absorptie en distributie

Salbutamolsulfaat wordt snel en volledig geresorbeerd zowel via inhalatie als via orale weg en de orale biobeschikbaarheid bedraagt ongeveer 50%. Gemiddelde plasmapijken van 492 pg/ml verschijnen binnen de 3 uur na inhalatie van Combivent. De farmacokinetische parameters worden afgeleid van de plasmawaarden na intraveneuze toediening.

Het distributievolume verwant met evenwicht (V_z) bedraagt ongeveer 156 L ($\approx 2,5$ L/kg). De binding met de plasmaproteïnes bedraagt slechts 8%.

Tijdens niet-klinische studies worden percentages van ongeveer 5% van het plasmagehalte van salbutamol in de hersenen gevonden. Deze hoeveelheid vertegenwoordigt waarschijnlijk de distributie van de stof in het extracellulair vocht van de hersenen.

Biotransformatie en eliminatie

Na een gewone inhalatie wordt ongeveer 27% van de dosis onveranderd uitgescheiden in de urine na 24 uur.

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van het werkzame bestanddeel in de eindfase is ongeveer 4 uur.

De gemiddelde totale klaring bedraagt 480 ml/min en de gemiddelde renale klaring bedraagt 291 ml/min.

Salbutamol wordt gemetaboliseerd door conjugatie met salbutamol 4'-O-sulfaat. Het R(-)-enantiomeer van salbutamol (levosalbutamol) wordt bij voorkeur gemetaboliseerd en wordt dus sneller door het organisme uitgescheiden dan het S(+)-enantiomeer.

Na orale toediening bedraagt de urinaire secretie van het ongewijzigde bestanddeel en van het geconjugeerde sulfaat respectievelijk 31,8% en 48,2% van de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig uit conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, cancerogeniciteit en reproductieve functies en ontwikkeling, toonden geen speciale gevaren voor de mens.

Voor ipratropiumbromide toonden de preklinische gegevens geen embryotoxische of teratogene effecten aan ten gevolge van de inhalatie of intranasale toediening van veel hogere doses dan de aanbevolen dosis bij de mens.

Voor salbutamolsulfaat toonden de preklinische studies (niet geïnhaleerd) geen rechtstreekse of onrechtstreekse toxische effecten aan behalve na inhalatie van doses die de aanbevolen maximale dagelijkse dosis overschreden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride - Zoutzuur - Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er wordt sterk aangeraden de Combivent verneveloplossing niet met andere geneesmiddelen in dezelfde inhalator te mengen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De afkorting "EXP." (vervaldatum) op de verpakking vermeldt de datum vanaf wanneer de validiteit van het product niet meer verzekerd is (de eerste 2 cijfers geven de maand aan, de volgende het jaar - de vervaldatum is de laatste dag van de vermelde maand).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verneveloplossing voor onmiddellijk gebruik (zonder bewaarmiddel).
Dozen met 20, 60 of 120 (2x60) ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Aangezien de oplossing geen bewaarmiddel bevat en om elke bacteriologische besmetting te voorkomen, mag de ampul slechts geopend worden juist vóór het gebruik. Men moet een nieuwe ampul gebruiken voor elke aërosoltherapiesessie. De gedeeltelijk gebruikte ampullen en de ampullen die reeds enkele uren open of beschadigd zijn, moeten worden weggegooid.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim SComm
Arnaud Fraiteurlaan 15-23
1050 Brussel

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

Belgium: BE187056
Luxembourg : 0632/01097766

- NN 0250701 : 1*20 ampullen
- NN 0306806 : 1*60 ampullen
- NN 0306823 : 2*60 ampullen

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08.09.1997
Datum van hernieuwing van de vergunning: 10.09.2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 24/11/2023