

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Combivent® Unit Dose, inhalatievloeistof

### **2. KWANTITATIEVE EN KWALITATIEVE SAMENSTELLING**

Bevat per plastic flacon voor eenmalig gebruik van 2,5 ml:

0,52 mg ipratropiumbromide monohydraat (overeenkomend met 0,50 mg ipratropiumbromide  
watervrij);

3,01 mg salbutamolsulfaat (overeenkomend met 2,5 mg salbutamol base).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Inhalatievloeistof

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Combivent Unit Dose is geïndiceerd voor het opheffen van reversibele luchtwegobstructie bij chronische bronchitis en emfyseem, indien is aangetoond dat ter behandeling van de bronchospasmen een combinatie van salbutamol en ipratropiumbromide nodig is in de in Combivent Unit Dose aanwezige verhouding en indien inhalatie middels verneveling noodzakelijk is.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De aanbevolen dosering voor volwassenen, inclusief ouderen en kinderen boven de 12 jaar, is 3 tot 4 maal daags 1 plastic flacon.

Het gebruik bij kinderen jonger dan twaalf jaar is niet voldoende onderzocht om tot een doseringsadvies te komen.

Indien bij een acute of een snel verergerende dyspnoe aanvullende inhalaties met Combivent Unit Dose niet toereikend zijn, moet snel een arts worden gewaarschuwd.

### 4.3 Contra-indicaties

Combivent Unit Dose is gecontraïndiceerd bij patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of tachyarritmie.

Combivent Unit Dose is ook gecontraïndiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor één van de componenten of voor atropine en van atropine afgeleide stoffen.

### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Directe overgevoeligheidsreacties kunnen optreden na toediening van Combivent Unit Dose. Zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasmen en orofaryngeaal oedeem zijn gemeld.

Mydriasis, verhoogde intraoculaire druk, nauwe kamerhoek glaucoom en pijn in de ogen zijn gerapporteerd als gevolg van het terechtkomen van oplossing of nevel in de ogen. Daarom moet men ervoor zorgen dat Combivent Unit Dose niet in de ogen komt. Mocht dit toch gebeuren dan dient een arts te worden gewaarschuwd.

Vooraf patiënten met een verhoogde kans op glaucoom dienen hun ogen goed te beschermen. Pijn in de ogen, wazig zien, visuele halo's en gekleurde beelden, gepaard gaande met rode ogen door zwelling van de conjunctiva en oedeem van de cornea kunnen tekenen zijn van een acuut nauwe kamerhoek glaucoom. Mocht een combinatie van deze symptomen zich voordoen, dient behandeling met miotica gestart te worden en hulp van een specialist te worden ingeroepen.

In de onderstaande gevallen dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt betreffende het gebruik van Combivent Unit Dose, zeker in die gevallen waarbij van een hogere dosering, dan de geadviseerde dosering, wordt uitgegaan: onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, een recent myocardinfarct en/of ernstige hart- en/of vaatafwijkingen, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, verhoogde kans op nauwe kamerhoek glaucoom, prostaathypertrofie en obstructie van de blaashals.

Patiënten met kystische fibrose kunnen eerder geneigd zijn om gastro-intestinale klachten te ontwikkelen.

Potentieel kan hypokaliëmie optreden als gevolg van het gebruik van bèta<sub>2</sub>-mimetica. In het geval van ernstige luchtwegobstructies en gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroiden en diuretica dient men alert te zijn op hypokaliëmie omdat deze middelen het effect kunnen versterken. Omdat hypoxie de effecten van hypokaliëmie op het hartritme verergert, is het aan te bevelen om in deze gevallen kaliumspiegels te bepalen.

Bij een acute verslechtering van de dyspnoe dient direct een arts te worden geraadpleegd.

Indien de behandeling niet tot een significante verbetering leidt, of wanneer de patiënt steeds hogere doseringen nodig heeft om een effect te bereiken (dit kan een aanwijzing zijn voor een verslechterde conditie van de patiënt), dient een arts te worden geraadpleegd. Een herziening van de therapie is dan noodzakelijk.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bèta<sub>2</sub>-mimetica, anticholinergica, xanthinoderivaten en corticosteroiden kunnen het effect van Combivent versterken. Gecombineerde toediening met andere bèta-mimetica, anticholinergica en xanthinoderivaten kunnen de bijwerkingen versterken. Gelijktijdig gebruik van bèta-blokkers kan het bronchodilatoir effect van salbutamol nadelig beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik van Combivent met niet-selectieve cardioselectieve bèta-blokkers dient te worden vermeden.

De door bèta-mimetica geïnduceerde hypokaliëmie kan verergerd worden door gelijktijdig gebruik van xanthinoderivaten (bijvoorbeeld theofylline), glucocorticosteroiden en diuretica. Vooral bij patiënten met ernstige luchtwegobstructie dient hier rekening mee gehouden te worden. Bij patiënten die met digoxine worden behandeld kan hypokaliëmie leiden tot een verhoogde kans op aritmieën.

De kans op hypoglycaemie bij gebruik van Combivent in combinatie met corticosteroiden wordt verhoogd.

Het effect van andere anticholinerge middelen kan toenemen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met monoamine oxidase remmers of tricyclische antidepressiva, omdat de werking van bèta-agonisten versterkt kan worden.

Inhalatie van gehalogeneerde koolwaterstoffen voor anaesthesie, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan kunnen de gevoeligheid voor de cardiovasculaire effecten van bèta-agonisten verhogen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Gebruik bij zwangerschap***

Op deze wijze toegediend, kan salbutamol veilig tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Wanneer hoge doseringen in de laatste weken van de zwangerschap worden gebruikt, bestaat de kans dat de weeën geremd worden. Bij de foetus/pasgeborene kunnen bij gebruik van hoge doseringen bèta<sub>2</sub>-specifieke effecten optreden zoals tachycardie en hypoglycaemie.

Er zijn minder gegevens over het gebruik van ipratropiumbromide tijdens de zwangerschap, maar schadelijke effecten zijn tot nu toe niet gemeld.

Ziekten van de luchtwegen moeten ook tijdens de zwangerschap zo optimaal mogelijk worden behandeld.

##### ***Gebruik bij borstvoeding***

Tijdens de lactatie kan salbutamol worden gebruikt. Het is onbekend of ipratropiumbromide overgaat in de moedermelk; waarschijnlijk zijn de hoeveelheden zo gering dat nadelige effecten voor de zuigeling niet te verwachten zijn.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid als bijwerking.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Evenals bij andere bèta-agonisten zijn de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, nervositeit, tachycardie, lichte tremor van skeletspieren en palpitations, met name bij hiervoor gevoelige patiënten.

Evenals bij andere bèta-agonisten kunnen verder misselijkheid, braken, zweten, zwakheid en myalgie of spierkrampen voorkomen. In zeldzame gevallen kan er een daling van de diastolische bloeddruk, stijging van de systolische bloeddruk en aritmieën optreden, met name bij hogere doseringen. Potentieel ernstige hypokaliëmie kan voorkomen als gevolg van therapie met bèta<sub>2</sub>-mimetica.

Zoals bij andere inhalatietherapieën, kunnen in enkele gevallen hoest, lokale irritatie en inhalatiegeïnduceerde bronchospasmen voorkomen.

In zeer zeldzame gevallen zijn psychologische effecten gerapporteerd bij inhalatietherapie met bèta-mimetica.

Gebruk van anticholinergica kan de urineretentie versterken, met name bij patiënten met een urinewegobstructie in de anamnese

De meest voorkomende niet-respiratoire anticholinerge bijwerkingen zijn een droge mond, irritatie van de keel en dysfonie.

Er zijn afzonderlijke gevallen gemeld van oculaire complicaties (mydriasis, verhoogde intraoculaire druk, nauwe kamerhoek glaucoom, oogpijn) wanneer een aerosol van ofwel ipratropiumbromide alleen, ofwel gecombineerd met een bèta<sub>2</sub>-agonist, in de ogen terecht kwam.

Oculaire bijwerkingen, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen en urineretentie kunnen in zeldzame gevallen optreden en zijn reversibel (zie "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

#### **4.9 Overdosering**

##### Symptomen

De effecten bij overdosering zijn met name gerelateerd aan het salbutamol

De te verwachten symptomen bij overdosering zijn die van een overmatige bèta-adrenerge stimulatie, met als belangrijkste: tachycardie, palpitations, tremor, hypertensie, hypotensie, een groter verschil tussen de systolische en diastolische bloeddruk, beklemd gevoel op de borst, aritmieën en blozen.

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

## Behandeling

Voor de behandeling van overdoseringsverschijnselen komen sedativa en anxiolytica in aanmerking, in ernstige gevallen is intensieve behandeling noodzakelijk. Bèta-blokkers, bij voorkeur bèta<sub>1</sub>-selectieve blokkers, zijn geschikt als specifieke antidota: er dient echter rekening te worden gehouden met een mogelijke verergering van de bronchiale obstructie. Verder moet de dosering zorgvuldig worden aangepast bij patiënten met astma bronchiale.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

ATC-code R03AK: Sympathicomimetica met andere CARA-middelen

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding een met anticholinerge (parasympathicolytische) eigenschappen. Uit preklinische studies is gebleken dat ipratropium vagaal gemedieerde cholinerge reflexen remt.

Anticholinergica voorkomen de verhoging van de concentratie aan cyclisch guanosine monofosfaat (cyclisch GMP), die veroorzaakt wordt door de interactie van acetylcholine met de muscarinereceptor op het bronchiale gladde spierweefsel.

De bronchodilatatie als gevolg van inhalatie van ipratropiumbromide is lokaal farmacologisch en wordt niet systemisch veroorzaakt.

Salbutamolsulfaat is een bèta<sub>2</sub>-sympathicomimeticum dat werkt op het gladde spierweefsel van de longen, met relaxatie van de trachea en kleine bronchioli als gevolg. Verder heeft het een beschermende werking tegen bronchoconstrictieve stimuli.

Combivent aërosol bevat beide bovengenoemde componenten waardoor het simultaan werkt op zowel muscarine- en bèta<sub>2</sub>-receptoren. Door deze simultane werking heeft het een synergistisch effect op de bronchodilatatie.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Ipratropiumbromide wordt snel opgenomen na orale inhalatie. De systemische beschikbaarheid wordt geschat op minder dan 10% van de dosis. De renale excretie van ipratropiumbromide bedraagt 46% van de dosis na intraveneuze toediening. De halfwaardetijd van de terminale eliminatiefase na intraveneuze toediening is ongeveer 1,6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van het geneesmiddel en metabolieten, bepaald met behulp van radioactieve labeling, is 3,6 uur. Ipratropiumbromide passeert de bloed-hersen barrière niet.

Salbutamolsulfaat wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening en inhalatie. Piek plasma concentraties ontstaan binnen drie uur na toediening en onveranderde uitscheiding met de urine vindt plaats binnen 24 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd is 4 uur. Intraveneus toegediend salbutamol passeert de bloed-hersen barrière en bereikt een concentratie van ongeveer 5% van de plasmaconcentratie.

Gelijktijdige toediening van beide stoffen heeft geen invloed op de systemische absorptie van de afzonderlijke stoffen.

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

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit en farmacologische studies m.b.t. de veiligheid. Ook zijn toxicokinetische en biotransformatiestudies verricht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride, zoutzuur, gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Houdbaarheid van het product in de verpakking waarin het in de handel wordt gebracht*  
2 jaar.

Combivent Unit Dose is houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Deze datum staat vermeld achter de aanduiding "Niet te gebruiken na".

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de originele verpakking.  
Niet gebruiken als de oplossing gekleurd is.  
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Combivent Unit Dose is beschikbaar in plastic flacons (LDPE) voor eenmalig gebruik á 2,5 ml. Per strip van 10 flacons in een totaal verpakking van 60 stuks.

## **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking (en verwijdering)**

1. De verstuiver gereedmaken volgens de instructies van uw arts of van de fabrikant van de verstuiver.
2. Voorzichtig een nieuwe plastic flacon van de strip afbreken. Nooit reeds geopende flacon gebruiken.
3. De flacon openen door de dop van de flacon af te draaien, daarbij goed recht op houden.
4. Tenzij anders door de arts voorgeschreven, dient u de gehele inhoud leeg te knijpen in de inhalatie kamer.
5. De verstuiver gebruiken zoals voorgeschreven door de arts.
6. Na inhalatie de verstuiver schoonmaken zoals aangegeven door de fabrikant.

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

Boehringer Ingelheim bv  
Comeniusstraat 6  
1817 MS ALKMAAR

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

Combivent Unit Dose is in het register ingeschreven onder RVG nummer 20233.

## **9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

1 november 2004