

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Combivent Unit Dose, verneveloplossing

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

Bevat per plastic flacon voor eenmalig gebruik van 2,5 ml:  
0,522 mg ipratropiumbromide monohydraat (overeenkomend met 0,50 mg ipratropiumbromide  
watervrij);  
3,013 mg salbutamolsulfaat (overeenkomend met 2,5 mg salbutamol base).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Verneveloplossing

Een plastic flacon met kleurloze vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Combivent Unit Dose is geïndiceerd voor het opheffen van reversibele luchtwegobstructie bij COPD, 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**

Indien bij een acute of een snel verslechterende dyspneu (benauwdheid) aanvullende inhalaties met Combivent Unit Dose niet toereikend zijn, moet onmiddellijk een arts worden gewaarschuwd of het dichtstbijzijnde ziekenhuis worden bezocht.

#### Dosering

De behandeling met de UDV verneveloplossing moet altijd worden gestart met de laagst aanbevolen dosis (1 UDV). In zeer ernstige gevallen zijn mogelijk 2 UDV's nodig voor verlichting van de symptomen. Toediening moet worden gestopt wanneer voldoende verlichting van de symptomen is bereikt.

#### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering is 3 tot 4 maal daags 1 plastic flacon.

#### *Pediatrische patiënten*

Het gebruik van Combivent Unit Dose bij kinderen en adolescenten is niet voldoende onderzocht. Daarom dient Combivent Unit Dose niet gebruikt te worden bij pediatrische patiënten.

#### *Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie*

Combivent Unit Dose is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. Bij deze patiënten dient Combivent Unit Dose met voorzichtigheid te worden gebruikt.

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

### Wijze van toediening

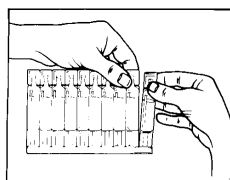
Combivent Unit Dose kan worden toegediend met behulp van jetvernevelaars aangedreven door perslucht of door gecompriëerde zuurstof. (Optimale doorstromingsnelheid 6-8 liter per minuut.) De inhoud van een flacon hoeft niet verdund te worden voor verneveling.

Het wordt aangeraden Combivent Unit Dose niet met andere geneesmiddelen te gebruiken in dezelfde vernevelaar.

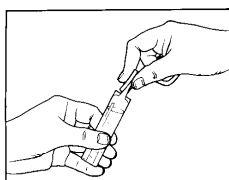
Voor het slagen van de behandeling is het belangrijk Combivent Unit Dose op de juiste manier te gebruiken. Voor nauwkeurige instructies, zie rubriek 6.6.

De behandeling moet onder medisch toezicht worden gestart en toegediend, bijvoorbeeld in het ziekenhuis. In overleg met een ervaren arts kan thuisbehandeling worden overwogen in bijzondere gevallen (ernstige klachten of een ervaren patiënt die een hogere dosering nodig heeft), waarin een lage dosis van een snelwerkende bronchusverwijdende bèta-agonist onvoldoende verlichting geeft.

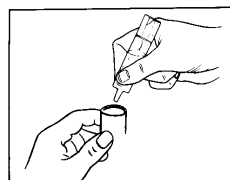
1. De vernevelaar gereedmaken volgens de instructies van uw arts of van de fabrikant van de vernevelaar.
2. Open het folie en breek voorzichtig een nieuwe plastic flacon van de strip af (figuur 1). Nooit een reeds geopende flacon gebruiken.
3. De flacon openen door de dop van de flacon af te draaien en daarbij de flacon goed recht op houden (figuur 2).
4. Tenzij anders door de arts voorgeschreven, dient u de gehele inhoud leeg te knijpen in de inhalatiekamer (figuur 3).
5. De vernevelaar gebruiken zoals voorgeschreven door de arts.
6. Na inhalatie de vernevelaar schoonmaken zoals aangegeven door de fabrikant.



figuur 1



figuur 2



figuur 3

### **4.3 Contra-indicaties**

- Patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of tachyarritmie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (ipratropiumbromide en/of salbutamol), of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor atropine en van atropine afgeleide stoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheidsreactie

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

#### Paradoxe bronchospasmen

Zoals met alle inhalatiegeneesmiddelen kan Combivent paradoxale bronchospasmen veroorzaken, die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Combivent onmiddellijk worden gestopt en een vervangende therapie worden gestart.

### Dyspneu

Bij een acute, snel verslechterende dyspneu (benauwdheid) moeten patiënten geadviseerd worden om direct een arts te raadplegen.

### Systemische effecten

In de onderstaande gevallen mag Combivent Unit Dose alleen gebruikt worden na zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen van de behandeling, vooral wanneer hogere doseringen dan aangeraden worden gebruikt:

- onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus
- een recent myocardinfarct en/of ernstige hart- en/of vaatafwijkingen
- hyperthyreoïdie
- feochromocytoom
- verhoogde kans op nauwe-kamerhoekglaucoom
- prostaathypertrofie
- obstructie van de blaashals.

### Cardiovasculaire effecten

Bij het gebruik van sympathicomimetica, waaronder Combivent Unit Dose, kunnen cardiovasculaire effecten worden waargenomen. In zeldzame gevallen is myocardischemie geassocieerd met salbutamol, dit blijkt uit post-marketinggegevens en de literatuur. Patiënten met ernstige hartaandoeningen (bv. ischemische hartziekte, tachyritmie of ernstige hartfalen) die salbutamol gebruiken voor longziekten, dienen een arts te raadplegen wanneer zij last krijgen van pijn op de borst of andere symptomen van een verslechtering van hartziekten. Aandacht dient te worden besteed aan symptomen zoals dyspneu en pijn op de borst, omdat deze zowel door respiratoire problemen als door hartproblemen kunnen worden veroorzaakt.

### Oculaire klachten

Er zijn enkele oculaire klachten gemeld (o.a. mydriasis, verhoogde intra-oculaire druk, nauwe-kamerhoekglaucoom en pijn in de ogen) wanneer ipratropiumbromide alleen of in combinatie met een bèta<sub>2</sub>-agonist in contact was gekomen met de ogen.

Pijn in de ogen, een onaangenaam gevoel aan het oog, wazig zien, visuele halo's en gekleurde beelden in samenhang met rode ogen door zwelling van de conjunctiva en oedeem van de cornea kunnen tekenen zijn van een acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Mocht een combinatie van deze symptomen zich voordoen, dient behandeling met miotica gestart te worden en hulp van een specialist te worden ingeroepen.

Patiënten dienen dus goed geïnstrueerd te worden over het goede gebruik van Combivent Unit Dose. Men moet ervoor zorgen dat er geen oplossing of nevel in de ogen komt. Vooral patiënten met een verhoogde kans op glaucoom dienen hun ogen goed te beschermen. Aangeraden wordt de verneveloplossing met een mondstuk toe te dienen. Wanneer dit niet voorhanden is en een vernevelmasker gebruikt wordt, dient dit goed aan te sluiten.

### Gastro-intestinale motiliteitsklachten

Patiënten met cystische fibrose kunnen een verhoogde kans op gastro-intestinale motiliteitsklachten hebben.

### Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan 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 de kaliumspiegel te bepalen en hier toezicht op te houden.

### 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.

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

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

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

De door bèta-mimetica geïnduceerde hypokaliëmie kan verergerd worden door gelijktijdig gebruik van xanthinederivaten (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. Het is aan te bevelen de kaliumspiegel regelmatig te controleren.

De kans op hyperglykemie 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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Salbutamol*

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

###### *Ipratropiumbromide*

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

Combivent mag daarom worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien duidelijk geïndiceerd.

##### Borstvoeding

Salbutamol mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend in welke mate ipratropiumbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Door zijn farmacokinetische

eigenschappen is het niet waarschijnlijk dat er veel wordt uitgescheiden in moedermelk. Combivent mag daarom worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens over effecten van ipratropiumbromide en salbutamol op de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

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

Er zijn geen studies verricht naar de effecten van Combivent Unit Dose op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat zij tijdens de behandeling bijwerkingen kunnen ervaren zoals duizeligheid, accommodatiestoornissen, mydriasis en wazig zien.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van een voertuig en bij het bedienen van machines. Wanneer patiënten deze bijwerkingen ervaren dienen zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines, te vermijden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest gemelde bijwerkingen tijdens klinische studies zijn hoofdpijn, irritatie van de keel, hoest, droge mond, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen (inclusief obstipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

##### *b) Tabel met bijwerkingen*

De bijwerkingen werden afgeleid uit gegevens die zijn verkregen uit klinische studies en farmacovigilantie tijdens postmarketinggebruik.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende indeling:

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/Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Anafylactische reactie*, overgevoeligheid*	Zelden
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Hypokaliëmie*	Zelden
Lactaatacidose	Niet bekend
<b>Psychische stoornissen</b>	
Nervositeit	Soms
Psychische stoornis*	Zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Hoofdpijn, tremor, duizeligheid	Soms
<b>Oogaandoeningen</b>	
Accommodatiestoornis, cornea-oedeem, glaucoom*, verhoogde intra-oculaire druk*, mydriasis*, wazig zien*, pijn in de ogen*, conjunctiva hyperemie*, halogezicht*	Zelden
<b>Hartaandoeningen</b>	
Palpaties, tachycardie, verhoogde systolische bloeddruk	Soms

<b>Systeem/Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Aritmieën, atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie*, myocardische*, verlaagde diastolische bloeddruk*	Zelden
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Hoesten, dysfonie	Soms
Droge keel, bronchospasme*, paradoxe bronchospasme*, laryngospasme*, farynxoedeem*	Zelden
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Droge mond, misselijkheid, irritatie van de keel, smaakveranderingen	Soms
Diarree, braken, constipatie, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen, mondoedeem*, stomatitis*, tandcariës	Zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Huidreacties	Soms
Rash, pruritus, urticaria*, angio-oedeem*, hyperhidrosis*	Zelden
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Spierspasmen, spierzwakte*, myalgie*	Zelden
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Urineretentie	Zelden
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Asthenie	Zelden

\* De bijwerking is niet gemeld in de klinische studies van Combivent Unit Dose. De frequentie 'zelden' is berekend op basis van het totaal aantal behandelde patiënten, in overeenstemming met de EU SmPC richtlijn (3/3488 = 0,00086, wat overeenkomt met 'zelden')

#### 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

Alle effecten van overdosering zijn waarschijnlijk gerelateerd aan het salbutamol component. Manifestaties van overdosering met salbutamol kunnen het volgende omvatten: tachycardie, hartkloppingen, aritmie, rusteloosheid, slaapstoornissen en krachtige tremor, in het bijzonder van de handen maar ook van het hele lichaam. Misselijkheid, toegenomen systolische bloeddruk en afgenomen diastolische bloeddruk kunnen ook worden waargenomen. Af en toe zijn psychotische reacties waargenomen na overmatige dosering salbutamol. Bij een salbutamol overdosis kan er een toenemende verplaatsing zijn van kalium naar de intracellulaire ruimte, resulterend in hypokaliëmie en hyperglykemie. Metabole 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).

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

De behandeling met Combivent dient gestaakt te worden. Controle van de PH-waarde en elektrolyten dient te worden overwogen.

De behandeling na een overdosering met een bèta-sympathicomimeticum is voornamelijk symptomatisch. Afhankelijk van de individuele omstandigheden kunnen de volgende maatregelen worden overwogen:

- Voor de cardiale verschijnselen van salbutamol overdosering kan een cardioselectieve bètablokker worden overwogen, maar bètablokkers dienen uitsluitend met voorzichtigheid te worden toegepast en voor zover mogelijk vermeden te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen. Bij deze patiënten is ECG-controle aangewezen.
- In geval van een tamelijk uitgesproken bloeddrukverlaging, wordt volumesubstitutie aanbevolen (bijvoorbeeld plasmaexpansiemiddelen).
- Wanneer hypokaliëmie zich ontwikkelt dient de elektrolytenbalans te worden gecontroleerd en, indien van toepassing, kan het noodzakelijk zijn elektrolyten toe te dienen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica in combinatie met anticholinergica voor obstructieve luchtwegaandoeningen.

ATC-code: R03AL02

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

Anticholinergica voorkomen de verhoging van de intracellulaire concentratie van  $Ca^{2+}$ , welke door de interactie van acetylcholine met de muscarinereceptor op het bronchiale gladde spierweefsel veroorzaakt wordt.  $Ca^{2+}$  afgifte wordt gemedieerd door het second-messenger systeem, bestaande uit  $IP_3$  (inositol trifosfaat) en DAG (diacylglycerol).

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 Unit dose 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.

#### Pediatrische patiënten

Combivent is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na inhalatie bereikt 10 tot 39% van de dosis de longen, afhankelijk van de formulering, inhalatietechniek en -apparaat, terwijl het overige deel van de afgegeven dosis achterblijft in het mondstuk, 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). Het deel van de dosis in de keel wordt langzaam doorgeslikt en passeert het maagdarmkanaal. De systemische blootstelling is daarom afhankelijk van zowel de orale als de pulmonale biologische beschikbaarheid.



## ***Ipratropium***

### Absorptie

De cumulatieve renale uitscheiding (0-24 uur) van de moederverbinding ipratropium wordt geschat op ongeveer 46% van een intraveneus toegediende dosis, minder dan 1% van een oraal toegediende dosis en 3-4% van een geïnhaleerde dosis. Op basis van deze gegevens wordt de totale systemische biologische beschikbaarheid na een orale of geïnhaleerde dosis geschat op respectievelijk 2% en 7-9%.

### Distributie

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

### Biotransformatie

Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van een dosis gemetaboliseerd door oxidatie, waarvan het grootste deel waarschijnlijk in de lever.

### Eliminatie

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.

In een excretiebalansstudie bedroeg de cumulatieve renale excretie (6 dagen) van geneesmiddel-gerelateerde radioactiviteit (inclusief moederverbinding en alle metabolieten) 72,1% 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 verwaarloosbaar en de metabolieten dienen als ineffectief beschouwd te worden.

## ***Salbutamol***

### Absorptie en distributie

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

Kinetische parameters werden berekend op basis van plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Het schijnbare distributievolume ( $V_z$ ) is ongeveer 156 l ( $\approx 2,5$  l/kg). Slechts 8% van de salbutamol wordt gebonden aan plasma-eiwit. In niet-klinisch onderzoek was de salbutamolplasmaconcentratie in de hersenen ongeveer 5% van de spiegels in het bloed.

### Biotransformatie

Salbutamol wordt via conjugatie gemetaboliseerd tot salbutamol 4'-O-sulfaat. Levosalbutamol, de R(-)-enantiomeer van salbutamol, wordt gemakkelijker gemetaboliseerd dan de S(+)-enantiomeer, en daarmee sneller uit het lichaam geklaard.

### Eliminatie

Na een enkele inhalatie wordt ongeveer 27% van de geschatte dosis uit het mondstuk binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden in de urine. 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. Na intraveneuze toediening was de uitscheiding via de urine volledig na ongeveer 24 uur. 64% van de dosis wordt als moederverbinding uitgescheiden en 12% als sulfaatconjugaat. Na orale toediening werd respectievelijk 32% en 48% van de dosis als onveranderd salbutamol of als sulfaatconjugaat via de urine uitgescheiden.

### **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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride, zoutzuur, gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Combivent Unit Dose is houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Deze datum staat vermeld achter de aanduiding 'Exp'.

### **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 zicht en bereik 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)**

Maak gebruik van vernevelingsapparatuur met compressor om Combivent Unit Dose te vernevelen.

Omdat de flacons geen conserveermiddel bevatten, is het belangrijk dat de inhoud direct na opening wordt gebruikt en dat voor elke toediening een nieuwe flacon wordt gebruikt om microbiële besmetting te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, aangebroken of beschadigde flacons dienen te worden weggegooid.

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

Boehringer Ingelheim bv  
Comeniusstraat 6  
1817 MS ALKMAAR  
0800-2255889

**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 EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

3 november 1997/ 1 november 2004  
Tweede verlenging: 3 november 2012

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

De laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4, 4.8, 4.9.: 23 januari 2018