SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke verpakking van 2,5 ml voor eenmalig gebruik bevat 0,5 mg ipratropiumbromide (als ipratropiumbromide-monohydraat) en 2,5 mg salbutamol (als salbutamolsulfaat), hetgeen overeenkomt met 0,2 mg ipratropiumbromide en 1 mg salbutamol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.
Een heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van bronchospasme bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar met chronische obstructieve longziekte die een behandeling met zowel ipratropiumbromide als salbutamol nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De geadviseerde dosering voor volwassenen (inclusief oudere patiënten) en adolescenten ouder dan 12 jaar:
1 verpakking voor eenmalig gebruik, drie of vier maal per dag te inhaleren via een vernevelaar.

Specifieke patiëntengroepen
Patiënten met lever- of nierfunctiestoornis
Ipratropiumbromide/salbutamol is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie en moet daarom in deze patiëntengroepen met voorzichtigheid worden toegediend.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van ipratropiumbromide/salbutamol bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld, daarom is Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec niet bedoeld voor gebruik in deze groep patiënten.

Indien hogere doses dan de geadviseerde doses nodig zijn om een goed effect te bereiken, dient de gehele behandeling door een arts te worden beoordeeld.

Wijze van toediening

Inhalatie.

Het gebruik van Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec volgt vijf eenvoudige stappen, die hieronder worden beschreven:

1. De vernevelaar wordt voorbereid voor gebruik volgens de aanwijzingen van de fabrikant.

2. De zak wordt geopend en er wordt een verpakking voor eenmalig gebruik van de strip genomen.
3. De bovenkant wordt van de ampul verwijderd.
4. De inhoud van de ampul wordt in de kamer van de vernevelaar gedrukt.
5. De patiënt inhaleert de vernevelde oplossing door een mondstuk/ vernevelaarmasker, met rustige en gelijkmatige ademtochten.

Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec kan met een geschikte vernevelaar worden toegediend, bijv. met een jetvernevelaar, nadat de ampul met een enkelvoudige dosis geopend is en de inhoud is overgebracht naar de kamer van de vernevelaar. Het gebruik van de verneveloplossing is niet alleen beperkt tot de gegeven voorbeelden, maar kan ook worden gebaseerd op de ervaring van de klinisch beroepsbeoefenaar. Voor volledige instructies voor het gebruik van de vernevelaar moet de patiënt worden geïnstrueerd om de bijsluiter van het betreffende apparaat zorgvuldig door te lezen voordat hij/zij begint met de inhalatie.

De afgiftekenmerken van de werkzame stof werden *in vitro* onderzocht met een jetvernevelaar:

Vernevelaar	**Werkzame stof**	**MMAD*** (micrometer)	**Afgiftesnelheid werkzame stof** (mg/min)	**Totale afgifte werkzame stof** (mg/2,5 ml)
Jetvernevelaar**	Salbutamol	4,5	0,14	0,41
	Ipratropium	4,3	0,03	0,08

* MMAD, *Mass median aerodynamic diameter* (deeltjesgrootte)
** De PARI LC PLUS-vernevelaar werd gebruikt in *in-vitro*-onderzoeken

Er is geen informatie beschikbaar over pulmonale inhalatie- en depositiepatronen bij vernevelsystemen die niet zijn onderzocht.
Het gebruik van een ander, niet-getest vernevelsysteem kan de depositie van de werkzame stof in de longen veranderen. Dit kan op zijn beurt de werkzaamheid en veiligheid van het product veranderen, waardoor dosisaanpassingen nodig kunnen zijn.

Aangezien Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec via inhalatie in de longen wordt afgezet, is het belangrijk dat de patiënt de instructie krijgt dat het product via het mondstuk van de vernevelaar moet worden geïnhaleerd door rustig en gelijkmatig adem te halen (zie rubriek 4.4).

De behandeling moet worden ingesteld en toegediend onder medisch toezicht, bijvoorbeeld in een ziekenhuisomgeving. Thuisbehandeling kan in uitzonderlijke gevallen worden geadviseerd voor ervaren patiënten na raadpleging van een arts, wanneer toereikende behandeling met een inhalator met poeder of spray niet mogelijk is.

Omdat verpakkingen voor eenmalig gebruik geen conserveermiddelen bevatten, is het belangrijk dat de inhoud van een verpakking onmiddellijk na opening wordt gebruikt en dat voor elke toediening een nieuwe verpakking wordt genomen om microbiële besmetting te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, open of beschadigde verpakkingen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec is gecontra-indiceerd bij:
- patiënten met hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
- patiënten met tachyaritmie
- patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor ipratropiumbromide, salbutamolsulfaat, atropine of derivaten daarvan, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dyspneu
Patiënten moeten het advies krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met een arts of met het dichtstbijzijnde ziekenhuis in geval van acute of snel verergerende dyspneu (ademhalingsproblemen)

of als de reactie op de behandeling merkbaar vermindert. Dit kan een teken van verergering van de chronische obstructieve longziekte van de patiënt zijn. Mogelijk is een andere behandeling nodig.

Overgevoeligheid
Directe overgevoeligheidsreacties kunnen optreden na toediening van ipratropiumbromide/salbutamol. Dit blijkt uit meldingen van zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasmen en orofaryngeaal oedeem.

Paradoxaal bronchospasme
Zoals met alle inhalatiegeneesmiddelen kan ipratropiumbromide/salbutamol paradoxale bronchospasmen veroorzaken, die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet onmiddellijk worden gestopt met het gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol. De patiënt moet worden beoordeeld en een andere behandeling krijgen.

Oogklachten
Er zijn oogklachten gemeld (d.w.z. mydriasis, wazig zicht, verhoogde intra-oculaire druk, nauwekamerhoekglaucoom en pijn in de ogen) wanneer ipratropiumbromide-aerosol alleen of in combinatie met een bèta-2-agonist in contact was gekomen met de ogen.

Pijn in de ogen, een onaangenaam gevoel aan het oog, wazig zien, halogezicht en gekleurde vlekken, samen met rode ogen door zwelling van de conjunctiva of oedeem van de cornea kunnen uitingen zijn van een acuut nauwekamerhoekglaucoom. Mocht een combinatie van deze symptomen zich voordoen, dient behandeling met miotische oogdruppels gestart te worden en moet de patiënt onmiddellijk de hulp van een specialist inroepen.

Patiënten moeten instructie krijgen over het goede gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol en worden gewaarschuwd dat de oplossing of nevel niet in de ogen mag komen. Dit is met name belangrijk bij patiënten die mogelijk een verhoogde kans op glaucoom hebben. Deze patiënten moeten specifiek worden gewaarschuwd dat ze hun ogen beschermen.

Om te zorgen dat dit geneesmiddel niet per ongeluk in de ogen komt, moet de vernevelde oplossing met ipratropiumbromide/salbutamol voor inhalatie met behulp van een mondstuk worden geïnhaleerd. Als er geen mondstuk beschikbaar is en in plaats daarvan een vernevelaarmasker dient te worden gebruikt, moet dat de patiënt goed passen.

Systemische effecten
In de volgende omstandigheden mag ipratropiumbromide/salbutamol alleen worden gebruikt na zorgvuldige analyse van de risico's en baten: recent myocardinfarct en/of ernstige hart- of vaatafwijkingen, feochromocytoom, prostaathypertrofie, obstructie van de blaashals, hyperthyreoïdie, verhoogde kans op nauwekamerhoekglaucoom, darmobstructie of onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus.

Bij de behandeling van diabetici wordt geadviseerd om in het begin de bloedglucose te monitoren vanwege de verhoogde kans op hyperglykemie.

Lactaatacidose
Lactaatacidose is gemeld in associatie met een behandeling met hoge therapeutische doses van intraveneuze en vernevelde, kortwerkende bèta-2-agonisten, vooral bij patiënten die werden behandeld voor een acute exacerbatie van bronchospasmen bij ernstig astma of chronische obstructieve longziekte (zie rubriek 4.8 en 4.9). Een stijging van de lactaatgehaltes kan leiden tot dyspneu en compensatoire hyperventilatie, hetgeen ten onrechte kan worden geïnterpreteerd als een teken van falen van de astmabehandeling en leiden tot onterechte intensivering van de behandeling met kortwerkende bèta-2-agonisten. Het wordt daarom geadviseerd dat patiënten in deze omstandigheden worden gemonitord ter controle op het ontstaan van verhoogde serumlactaatwaarden en hieruit volgende metabole acidose.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Sympathicomimetica zoals ipratropiumbromide/salbutamol kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er zijn aanwijzingen uit postmarketinggegevens en uit gepubliceerde literatuur dat myocardischemie in zeldzame gevallen in verband kan worden gebracht met salbutamol. Patiënten met onderliggende ernstige hartaandoeningen (bijv. ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol gebruiken voor longziekten, moeten worden gewaarschuwd dat ze een arts moeten raadplegen wanneer zij last krijgen van pijn op de borst of andere symptomen van een verslechtering van hartziekten. Er moet aandacht worden geschonken aan de beoordeling van symptomen zoals dyspneu en borstkaspijn. Deze symptomen kunnen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong zijn.

Hypokaliëmie
Potentieel ernstige hypokaliëmie kan een gevolg zijn van behandeling met bèta-2-agonisten. Dit kan vooral ernstig zijn bij gelijktijdige hypoxie (zie rubriek 4.5). Bovendien kan hypoxie de effecten van hypokaliëmie op het hartritme verergeren (met name bij patiënten die digoxine krijgen). Het wordt geadviseerd om in dergelijke situaties de serumkaliumwaarden te monitoren.

Maag-darmstelselmotiliteitsaandoening
Patiënten met cystische fibrose kunnen een verhoogde kans op maag-darmstelselmotiliteitsaandoening hebben. Daarom moet ipratropiumbromide, net als andere anticholinergica, bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Tandcariës
In geval van een droge mond is het belangrijk om een goede mondhygiëne in acht te nemen vanwege de verhoogde kans op cariës.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Langdurig gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol gelijktijdig met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt langdurig gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol gelijktijdig met andere anticholinergica niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (bijv. prednisolon), bèta-2-agonisten (bijv. fenoterol), anticholinergica (bijv. tiotropium) en xanthinederivaten (bijv. theofylline of aminofylline) kan het effect van ipratropiumbromide/salbutamol op de ademhalingsfunctie versterken en de ernst van bijwerkingen verhogen.

Behandeling met ipratropiumbromide/salbutamol kan leiden tot hypokaliëmie (zie rubriek 4.4). Dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthinen, steroïden en diuretica. Hier moet rekening mee worden gehouden bij de behandeling van patiënten met ernstige obstructie van de luchtwegen.

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers, zoals propranolol, kan het bronchodilatoir effect van salbutamol ernstig verminderen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van adrenerge bèta-2-agonisten aan patiënten die worden behandeld met monoamineoxidaseremmers (bijv. fenelzine) of tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline), omdat de werking van adrenerge bèta-2-agonisten versterkt kan worden.

Inhalatie van gehalogeneerde koolwaterstoffen voor anesthesie, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kunnen de gevoeligheid voor de cardiovasculaire effecten van bèta-2-agonisten verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ipratropiumbromide en salbutamol bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte

schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Ipratropiumbromide/salbutamol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Aan het eind van de zwangerschap moet er rekening mee worden gehouden dat ipratropiumbromide/salbutamol het samentrekken van de uterus remt.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van ipratropiumbromide en salbutamol in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ipratropiumbromide/salbutamol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over het effect van salbutamol en ipratropiumbromide op de vruchtbaarheid van mensen. Dat geldt zowel voor de combinatie van beide werkzame stoffen als voor elke stof afzonderlijk.
In preklinische onderzoeken met ipratropiumbromide en salbutamol zijn geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter worden geïnformeerd dat zij tijdens de behandeling met ipratropiumbromide/salbutamol bijwerkingen kunnen ervaren zoals duizeligheid, accommodatieafwijkingen, mydriasis en wazig zien. 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veel van de vermelde bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta-2-sympathicomimetische eigenschappen van het geneesmiddel. Zoals alle behandelingen met inhalatiemiddelen kan ipratropiumbromide/salbutamol symptomen van lokale irritatie veroorzaken. Bijwerkingen werden vastgesteld uit gegevens van klinische onderzoeken en uit geneesmiddelenbewaking in de periode na goedkeuring van dit geneesmiddel.

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren hoofdpijn, keelirritatie, hoesten, droge mond, maag-darmstelselmotiliteitsaandoeningen (inclusief constipatie, diarree en braken), nausea en duizeligheid.

Bijwerkingen worden in de onderstaande tabel weergegeven op basis van de systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en de frequenties.
De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	**Bijwerking**	**Frequentie**
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Zelden
	Overgevoeligheid	Zelden

	Angio-oedeem van de tong, lippen en het gezicht	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Zelden
	Lactaatacidose (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Psychische stoornissen	Zenuwachtigheid	Soms
	Psychische stoornis	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Soms
	Hoofdpijn	Soms
	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Accommodatieafwijking	Zelden
	Cornea-oedeem	Zelden
	Glaucoom	Zelden
	Oogpijn	Zelden
	Intraoculaire druk verhoogd	Zelden
	Mydriasis	Zelden
	Gezichtsvermogen wazig	Zelden
	Conjunctiva-hyperemie	Zelden
	Halogezicht	Zelden
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
	Tachycardie	Soms
	Aritmie	Zelden
	Atriale fibrillatie	Zelden
	Myocardischemie	Zelden
	Supraventriculaire tachycardie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Soms
	Dysfonie	Soms
	Keelirritatie	Soms
	Bronchospasme	Zelden
	Paradoxaal bronchospasme	Zelden
	Droge keel	Zelden
	Laryngospasme	Zelden
	Farynxoedeem	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Soms
	Nausea	Soms
	Maag-darmstelselmotiliteitsaandoening	Zelden
	Diarree	Zelden
	Constipatie	Zelden
	Braken	Zelden
	Oedeem mond	Zelden
	Stomatitis	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreactie	Soms
	Hyperhidrose	Zelden
	Rash	Zelden
	Urticaria	Zelden
	Pruritus	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Zelden
	Spierzwakte	Zelden
	Myalgie	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Zelden
Onderzoeken	Bloeddruk systolisch verhoogd	Soms
	Bloeddruk diastolisch verlaagd	Zelden

Melding van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute effecten van een overdosering met ipratropiumbromide (zoals een droge mond en accommodatieafwijkingen) zijn licht en van voorbijgaande aard.

Alle effecten van overdosering zijn daarom waarschijnlijk gerelateerd aan de salbutamolcomponent. Manifestaties van overdosering met salbutamol zijn het gevolg van bèta-2-adrenerge overstimulatie en kunnen het volgende omvatten: tachycardie, angineuze pijn, hypertensie, hartkloppingen, tremor, hypokaliëmie, hypotensie, verbreding van de polsdruk, aritmieën en overmatig blozen.

Metabole acidose is ook waargenomen bij overdosering van salbutamol, inclusief lactaatacidose die gemeld werd in associatie met hoge therapeutische doses en overdosering van kortwerkende bèta-2-agonisten. Daarom kan bij overdosering het monitoren van verhoogde serumlactaatwaarden en daaruit volgende metabole acidose aangewezen zijn (met name als tachypneu aanhoudt of verergert ondanks het verdwijnen van andere tekenen van bronchospasme zoals een piepende ademhaling).

Behandeling
Behandeling met ipratropiumbromide/salbutamol moet worden gestaakt. Controle van de pH-waarde en elektrolyten dient te worden overwogen. Hypokaliëmie kan optreden na overdosering met salbutamol, daarom moeten de serumkaliumwaarden worden gemonitord.

Als voorkeurs-antidotum bij overdosering kan een cardioselectieve bètablokker worden overwogen, maar deze geneesmiddelen moeten met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen.
Deze patiënten moeten met ecg's worden gemonitord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica in combinatie met anticholinergica incl. drievoudige combinaties met corticosteroïden, ATC-code: R03AL02.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ipratropiumbromide heeft anticholinerge (parasympathicolytische) eigenschappen. Uit niet-klinische onderzoeken blijkt dat het vagaal gemedieerde reflexen remt door de werking van acetylcholine tegen te gaan. Acetylcholine is een neurotransmitter die uit de nervus vagus vrijkomt. Anticholinergica remmen de verhoging van intracellulair Ca^{2+} die het gevolg is van de werking van acetylcholine op de muscarinereceptoren in bronchiaal glad spierweefsel. Ca^{2+}-afgifte wordt gemedieerd door een 'second-messenger'-systeem, bestaande uit IP3 (inositoltrifosfaat) en DAG (diacylglycerol).

Salbutamol is een bèta-2-adrenerg middel dat werkt op glad spierweefsel van de luchtwegen en relaxatie veroorzaakt. Salbutamol ontspant alle gladde spieren, van de trachea tot de kleine bronchioli, en beschermt tegen bronchusvernauwende factoren.

Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec levert gelijktijdig ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat af, waardoor het werkt op zowel muscarinereceptoren als bèta-2-adrenerge receptoren in de longen. Dit geeft een sterkere bronchodilatatie dan elk van de middelen afzonderlijk.

Pediatrische patiënten

Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec is niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het deel van de dosis dat wordt afgezet in de longen bereikt de bloedsomloop snel (binnen enkele minuten). Het deel van de dosis dat wordt afgezet in de orofarynx wordt langzaam doorgeslikt en passeert het maag-darmkanaal. De systemische blootstelling is daarom een functie van zowel orale biologische beschikbaarheid als biologische beschikbaarheid via de longen.

Ipratropium

Absorptie
De cumulatieve renale uitscheiding (0 tot 24 uur) van ipratropium (de moederverbinding) na een intraveneus toegediende dosis wordt geschat op 46 %, dat is minder dan 1 % van een oraal toegediende dosis en ongeveer 3 tot 13 % van een geïnhaleerde dosis. Op basis van deze gegevens wordt de totale systemische biologische beschikbaarheid na een orale of geïnhaleerde dosis ipratropiumbromide geschat op respectievelijk 2 % en 7 tot 28 %. Met deze percentages is het orale deel van de dosis ipratropium niet van groot belang voor de systemische blootstelling.

Distributie
Kinetische parameters die de dispositie van ipratropiumbromide 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 (Vdss) is ongeveer 176 l (≈ 2,4 l/kg). De werkzame stof is minimaal gebonden aan plasma-eiwitten (minder dan 20 %). Niet-klinische onderzoeken tonen aan dat de quaternaire amine ipratropium de placenta en de bloed-hersenbarrière niet passeert.

Biotransformatie
Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60 % van de dosis gemetaboliseerd, waarvan het grootste deel waarschijnlijk door oxidatie in de lever. De belangrijkste metabolieten in de urine binden slechts zwak aan de muscarinereceptor en zijn beschouwd als ineffectief.

Eliminatie
De terminale eliminatiehalfwaardetijd 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 (6 dagen) bedroeg de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit (inclusief moederverbinding en alle metabolieten) 72,1 % na intraveneuze toediening, 9,3 % na orale toediening en 3,2 % na inhalatie.
De totale in de feces uitgescheiden radioactiviteit bedroeg 6,3 % na intraveneuze toediening, 88,5 % na orale toediening en 69,4 % na inhalatie. De excretie van geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit na intraveneuze toediening geschiedde voornamelijk via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit (moederverbinding en metabolieten) na inhalatie is 3,6 uur.

Salbutamol

Absorptie en distributie
Salbutamol wordt na inhalatie of orale toediening snel en volledig geabsorbeerd en heeft een orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 50 %. Gemiddelde piekplasmaconcentraties van salbutamol van 492 pg/ml treden op binnen drie uur na inhalatie van verneveloplossing met ipratropiumbromide/salbutamol. Farmacokinetische parameters werden berekend op basis van plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Het schijnbare distributievolume (Vz) is ongeveer 156 l (≈ 2,5 l/kg). Slechts 8 % van de werkzame stof is gebonden aan plasma-eiwitten. In niet-klinisch onderzoek was de salbutamolplasmaspiegel in de hersenen ongeveer 5 % van de spiegels in het bloed. Deze hoeveelheid geeft echter waarschijnlijk de distributie van de stof in het extracellulaire hersenvocht aan.

Biotransformatie en 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.

Salbutamol wordt via conjugatie gemetaboliseerd tot salbutamol-4'-O-sulfaat. De R(-)-enantiomeer van salbutamol (levosalbutamol) wordt gemakkelijker gemetaboliseerd en wordt daarmee sneller uit het lichaam geklaard dan de S(+)-enantiomeer. Na intraveneuze toediening was de uitscheiding via de urine volledig na ongeveer 24 uur. Het grootste deel van de dosis (64,2 %) werd als moederverbinding uitgescheiden en 12 % als sulfaatconjugaat. Na orale toediening werd 31,8 % en 48,2 % van de dosis als respectievelijk onveranderde werkzame stof en sulfaatconjugaat via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel ipratropiumbromide als salbutamolsulfaat zijn uitgebreid onderzocht in diermodellen. Daarbij zijn geen klinisch relevante veiligheidsproblemen waargenomen bij de voor Ipratropiumbromide/salbutamol Neutec relevante doses.

Uit dieronderzoek zijn geen embryotoxische of teratogene effecten van ipratropiumbromide gebleken na inhalatie of intranasale toediening van doses die beduidend hoger waren dan de geadviseerde doses.

Dieronderzoek met niet-geïnhaleerde salbutamolsulfaat duidde niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de embryofoetale ontwikkeling zolang de maximale aanbevolen geïnhaleerde dosis voor mensen niet werd overschreden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur 1 N (voor pH-instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Verpakkingen voor eenmalig gebruik in de buitenzak en doos bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

Niet gebruiken als de oplossing verkleurd is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen voor eenmalig gebruik van polyethyleen, met 2,5 ml oplossing.

Vijf verpakkingen voor eenmalig gebruik zijn samen verpakt in een drielagige zak (polyesterfilm/aluminiumfolie/ polyethyleenfilm) die is verpakt in een kartonnen doos.
Verpakkingsgrootten van 10, 20, 40, 60, 80 of 100 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. De inhoud onmiddellijk gebruiken na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik.

Gedeeltelijk gebruikte, geopende of beschadigde verpakkingen voor eenmalig gebruik dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road, Ballsbridge
Dublin 4, Co. Dublin
D04 ED73
Ierland

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

RVG 127734

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST