

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul met 2,5 ml oplossing bevat 3,0125 mg salbutamolsulfaat, wat overeenkomt met 2,5 mg salbutamol, en 0,522 mg ipratropiumbromidemonohydraat, wat overeenkomt met 0,5 mg ipratropiumbromide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Een heldere en kleurloze tot bijna kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing is geïndiceerd voor de behandeling van reversibele bronchospasmen die in verband worden gebracht met obstructieve longziekten bij volwassen patiënten die meer dan één bronchodilator nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De volgende doses worden aanbevolen voor volwassenen (inclusief oudere patiënten):

Behandeling van acute aanvallen:

In de meeste gevallen is één ampul met een enkele dosis voldoende voor een snelle verlichting van de symptomen.

In ernstige gevallen kan, wanneer de aanval niet wordt verlicht door één ampul met een enkele dosis, het nodig zijn een tweede ampul met een enkele dosis toe te dienen. In deze gevallen moet de patiënt onmiddellijk contact opnemen met een arts of met het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Onderhoudsbehandeling:

Een ampul met een enkele dosis drie tot vier keer per dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing bij kinderen; dit medicijn is dus niet geïndiceerd voor pediatrische patiënten.

Nier- en leverinsufficiëntie

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, dus het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiëntenpopulaties.

In gevallen van acute dyspneu of een snelle verergering van dyspneu moeten patiënten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als extra inhalaties van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing niet voldoende verbetering geven.

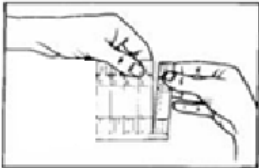
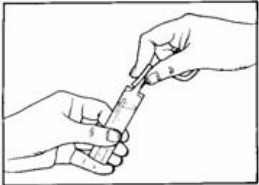
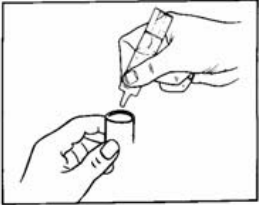
Wijze van toediening

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing kan worden toegediend met behulp van jetvernevelaars die worden gevoed door perslucht of samengeperste zuurstof (optimale stroomsnelheid: 6-8 liters per minuut).

Ampullen met een enkele dosis zijn alleen bedoeld voor inhalatie met geschikte verneveltoestellen en mogen niet oraal of parenteraal worden toegediend.

De inhoud van de ampullen met een enkele dosis hoeft niet te worden verdund voor verneveling.

Het wordt aanbevolen om Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing niet samen met andere medicijnen in dezelfde vernevelaar te gebruiken.

  	1. Maak de vernevelaar klaar voor het vullen volgens de instructies van de fabrikant of arts. 2. Open het aluminium zakje en verwijder de ampul met een enkele dosis uit de strip met 5 ampullen met een enkele dosis. 3. Open de ampul met een enkele dosis door de bovenkant stevig te draaien. 4. Knijp de inhoud van de ampul met een enkele dosis in het reservoir van de vernevelaar. 5. Bevestig de vernevelaar en gebruik volgens de instructies. 6. Gooi na gebruik alle resterende oplossing in het reservoir weg en reinig de vernevelaar volgens de instructies van de fabrikant.
---	---

Het is belangrijk dat de patiënt geïnstrueerd wordt om het product te inhaleren door het mondstuk van de vernevelaar door rustig en gelijkmatig te ademen.

Het is belangrijk om verpakkingen met een enkele dosis onmiddellijk na opening te gebruiken en voor elke toediening een nieuwe verpakking te gebruiken om microbiële besmetting te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, geopende of beschadigde verpakkingen met een enkele dosis moeten worden weggegooid.

Er is geen informatie beschikbaar over pulmonale inhalatie- en depositiepatronen bij vernevelsystemen die niet zijn onderzocht.

Het gebruik van een alternatief, niet getest vernevelsysteem kan de pulmonale depositie van de werkzame stoffen veranderen. Op zijn beurt kan dit de werkzaamheid en veiligheid van het product veranderen waardoor een dosisaanpassing nodig kan zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor atropine of derivaten daarvan, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing mag niet worden gebruikt door patiënten met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie of tachyritmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties kunnen zich voordoen bij de toediening van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing, zoals blijkt uit zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasme en orofaryngeaal oedeem.

Oogproblemen

Er zijn geïsoleerde gevallen van oculaire complicaties (bijv. mydriasis, verhoogde intraoculaire druk, nauwehoekglaucoom, oogpijn) gemeld wanneer ipratropiumbromide in aerosolvorm, alleen of in combinatie met bèta-2-adrenerge agonisten, in de ogen terechtkomt.

Tekenen van acuut nauwehoekglycoom omvatten onder meer oogpijn of -ongemak, wazig zicht, visuele halo's of gekleurde beelden, in combinatie met "rode ogen" als gevolg van conjunctivale congestie en hoornvliesoedeem.

Als een combinatie van deze symptomen optreedt, moet een behandeling met miotische druppels worden gestart en moet onmiddellijk advies van een specialist worden ingewonnen.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing correct toe te dienen. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om contact van de oplossing of aerosol met de ogen te voorkomen. Patiënten die vatbaar zijn voor glaucoom moeten specifiek worden gewaarschuwd om hun ogen te beschermen.

Het is aanbevolen om Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing toe te dienen via een mondstuk. Als dat niet mogelijk is en er een vernevelmasker wordt gebruikt, moet dit goed passen.

Systemische effecten

Onder de volgende omstandigheden mag Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing alleen worden gebruikt na een zorgvuldige risico-batenanalyse, vooral wanneer hogere dan de aanbevolen doses worden gebruikt: slecht gecontroleerde diabetes mellitus, recent myocardinfarct, ernstige cardiale of vasculaire organische aandoeningen, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, risico op nauwehoekglaucoom, prostaathypertrofie of blaashalsobstructie.

Cardiovasculaire effecten

Sympathicomimetica zoals Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er zijn enkele aanwijzingen uit postmarketinggegevens en uit gepubliceerde literatuur dat er in zeldzame gevallen sprake is van myocardiale ischemie in verband met salbutamol. Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, tachyritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol krijgen voor een ademhalingsaandoening, moeten worden gewaarschuwd dat zij een arts moeten raadplegen bij pijn op de borst of bij andere symptomen van verergering van hun hartaandoening. Er moet aandacht worden geschonken aan de beoordeling van symptomen zoals dyspneu en pijn op de borst. Deze symptomen kunnen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong zijn.

Hypokaliëmie

Als gevolg van behandeling met bèta-2-agonisten kan mogelijk ernstige hypokaliëmie optreden. Bovendien kan hypoxie de effecten van hypokaliëmie op het hartritme verergeren. Het wordt aanbevolen om in dergelijke situaties het serumkaliumgehalte te controleren.

Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen

Patiënten met cystische fibrose kunnen gevoeliger zijn voor gastro-intestinale motiliteitsstoornissen. Daarom moet ipratropiumbromide, net als andere anticholinergica, bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Dyspneu

Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis in geval van acute of snel verergerende dyspneu (ademhalingsmoeilijkheden) of als een verminderde respons op de behandeling duidelijk wordt. Dit kan een teken zijn van een verergering van de chronische obstructieve longziekte van de patiënt, waarvoor een andere behandeling nodig kan zijn.

Lactatacidose

Lactatacidose is gemeld in verband met hoge doses kortwerkende bèta-agonisten via intraveneuze toediening en via verneveling, voornamelijk bij patiënten die werden behandeld voor acute exacerbatie van ernstige astma of chronische obstructieve longziekte (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Verhoogde lactaatspiegels kunnen leiden tot dyspneu en compensatoire hyperventilatie, wat verkeerd kan worden geïnterpreteerd als een teken van falen van de astmabehandeling en kan leiden tot onvoldoende intensivering van de behandeling met kortwerkende bèta-agonisten. Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op de ontwikkeling van verhoogde serumlactaatniveaus en daaruit voortvloeiende metabole acidose.

Wanneer hogere doses van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing nodig zijn om symptomen onder controle te houden moet het behandelplan van de patiënt door een arts worden herzien.

Paradoxe bronchospasmen

Net als bij andere inhalatietherapieën bestaat er een risico op door inhalatie veroorzaakte bronchoconstrictie of paradoxale bronchospasmen. Als dat zich voordoet zal de patiënt na toediening onmiddellijk last krijgen van een meer piepende ademhaling en kortademigheid, wat onmiddellijk moet worden behandeld met een alternatieve toedieningsvorm of een andere snelwerkende inhalatiebronchodilator. Ipratropiumbromide/salbutamol moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling worden ingesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De langdurige gelijktijdige toediening van ipratropiumbromide/salbutamol met andere anticholinerge

medicijnen is niet onderzocht. Daarom wordt de langdurige gelijktijdige toediening van ipratropiumbromide/salbutamol met andere anticholinerge medicijnen niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van corticosteroïden, xanthinederivaten en andere bèta-adrenerge en anticholinerge middelen kan het effect van ipratropium/salbutamol versterken en de ernst van de bijwerkingen vergroten.

Hypokaliëmie veroorzaakt door bèta-agonisten kan worden versterkt bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, glucocorticosteroïden en diuretica. Hiermee moet vooral rekening worden gehouden bij patiënten met ernstige luchtwegobstructie.

Hypokaliëmie kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor aritmieën bij patiënten die digoxine gebruiken. In deze situaties wordt monitoring van het serumkaliumgehalte aanbevolen. Er kan een potentieel ernstige vermindering van het bronchodilaterende effect optreden tijdens gelijktijdige toediening van bètablokkers.

Bèta-adrenerge agonisten moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die monoamineoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva gebruiken, omdat de werking van bèta-adrenerge agonisten kan worden versterkt.

Inhalatie van gehalogeneerde koolwaterstofanesthetica, zoals halothaan, trichloorethyleen en enfluraan, kan de gevoeligheid voor de cardiovasculaire effecten van bèta-agonisten verhogen. Het risico op hyperglykemie stijgt wanneer ipratropium/salbutamol wordt gebruikt in combinatie met corticosteroïden.

Het effect van andere anticholinerge producten kan worden versterkt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van ipratropiumbromide en salbutamol bij zwangere vrouwen (in de vroege stadia van de zwangerschap). In dieronderzoeken zijn er aanwijzingen gevonden van enkele schadelijke effecten op de foetus in zeer hoge doseringen. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dat duidelijk noodzakelijk is en voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen (vooral in het eerste trimester).

Salbutamol

Ervaringen met het gebruik van bèta-agonisten tijdens de vroege zwangerschap wijzen erop dat er geen schadelijke effecten zijn bij de doses die normaal worden gebruikt bij inhalatietherapie. Hoge systemische doses aan het einde van de zwangerschap kunnen remming van de baarmoedercontracties veroorzaken en kunnen aanleiding geven tot het optreden van bèta-2-specifieke foetale/neonatale reacties, zoals tachycardie en hypoglykemie. Bij inhalatietherapie met de aanbevolen doses wordt het optreden van deze bijwerkingen aan het einde van de zwangerschap niet verwacht.

Ipratropiumbromide

Er zijn geen gegevens bij mensen over het gebruik tijdens de zwangerschap. Experimentele dieronderzoeken tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten tijdens de zwangerschap aan. Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Borstvoeding

Salbutamol mag worden gebruikt tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend in welke mate ipratropiumbromide wordt uitgescheiden in moedermelk. Vanwege de farmacokinetische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat er veel wordt uitgescheiden in moedermelk.

Ipratropiumbromide/salbutamol mag daarom worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er werden geen onderzoeken gedaan naar de effecten van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing op de vruchtbaarheid bij mensen. Preklinische onderzoeken met ipratropiumbromide en salbutamol hebben geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten echter worden gewaarschuwd voor de mogelijkheid van bijwerkingen zoals duizeligheid, verstoring van de accommodatie van het oog, mydriasis en wazig zien tijdens de behandeling met Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines. Als patiënten een van de vermelde effecten ervaren, moeten zij potentieel gevaarlijke taken zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Veel van de beschreven bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge en bèta-2-sympathicomimetische eigenschappen van Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing. Zoals alle inhalatietherapieën kan Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing symptomen van lokale irritatie veroorzaken. Bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van gegevens uit klinische onderzoeken en geneesmiddelenbewakingsactiviteiten na goedkeuring.

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren hoofdpijn, keelirritatie, hoesten, droge mond, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen (waaronder constipatie, diarree en braken), misselijkheid en duizeligheid.

De bijwerkingen worden weergegeven in afnemende volgorde van klinische relevantie en frequentiecategorie volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentiecategorie
Immuunsysteemaandoeningen:	Anafylactische reactie	Zelden*
	Overgevoeligheid	Zelden*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Hypokaliëmie	Zelden*
	Lactatacidose (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Psychische stoornissen:	Zenuwachtigheid	Soms
	Psychische stoornis	Zelden*
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn	Soms

	Tremor	Soms
	Duizeligheid	Soms
Oogaandoeningen:	Accommodatiestoornis	Zelden
	Hoornvliesoedeem	Zelden
	Glaucoom	Zelden*
	Verhoogde intraoculaire druk	Zelden*
	Mydriasis	Zelden*
	Wazig zicht	Zelden*
	Oogpijn	Zelden*
	Conjunctivale hyperemie	Zelden*
	Visuele halo's	Zelden*
Hartaandoeningen:	Hartkloppingen	Soms
	Tachycardie	Soms
	Aritmie	Zelden
	Boezemfibrilleren	Zelden
	Supraventriculaire tachycardie	Zelden*
	Myocardischemie	Zelden*
Ademhalings-, borstkas en mediastinumaandoeningen:	Hoest	Soms
	Dysfonie	Soms
	Droge keel	Zelden
	Bronchospasme	Zelden*
	Paradoxe bronchospasmen	Zelden*
	Laryngospasme	Zelden*
	Faryngeaal oedeem	Zelden*
Maagdarmstelselaandoeningen:	Droge mond	Soms
	Misselijkheid	Soms
	Keelirritatie	Soms
	Diarree	Zelden
	Braken	Zelden
	Constipatie	Zelden
	Gastro-intestinale motiliteitsstoornissen	Zelden
	Mondzwellings	Zelden
	Tandcariës	Zelden
	Stomatitis	Zelden
	Smaakveranderingen	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Huidreacties zoals:	
	- Cutaan erytheem	Zelden
	- Jeuk	Zelden
	- Urticaria	Zelden*
	Angio-oedeem	Zelden*
	Hyperhidrose	Zelden*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmus	Zelden
	Spierzwakte	Zelden*
	Myalgie	Zelden*
Nier- en urinewegaandoeningen:	Urineretentie	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Asthenie	Zelden

Diagnostische tests:	Verhoogde systolische bloeddruk	Soms
	Verlaagde diastolische bloeddruk	Zelden*

* Bijwerkingen die in geen van de geselecteerde klinische onderzoeken met ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat zijn waargenomen. De vervangingsfrequentie werd geschat volgens de EU SmPC-richtlijn ($3/3488 = 0,00086$ komt overeen 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.

4.9 Overdosering

Symptomen

De effecten van een overdosis zullen naar verwachting voornamelijk verband houden met salbutamol. De verwachte symptomen van een overdosis zijn dezelfde als die van overmatige bèta-adrenerge stimulatie, met als belangrijkste symptomen tachycardie, hartkloppingen, tremoren, hypertensie, hypotensie, verhoogde polsdruk, angina pectoris, aritmieën en blozen. Metabole acidose is ook waargenomen bij een overdosis salbutamol, waaronder lactaatacidose die is gemeld bij behandeling met hoge doses en bij een overdosis kortwerkende bèta-agonisten. Daarom kan bij een overdosering monitoring op verhoogd serumlactaat en daaruit voortvloeiende metabole acidose (vooral als er sprake is van aanhoudende of verergerende tachypneu ondanks het verdwijnen van andere tekenen van bronchospasme, zoals piepende ademhaling) aangewezen zijn.

De verwachte effecten van een overdosering met ipratropiumbromide (zoals een droge mond, visuele accommodatiestoornissen) zijn mild en van voorbijgaande aard, gezien het brede therapeutische bereik en de lokale toediening.

Behandeling

Toediening van sedativa, tranquillizers, in ernstige gevallen intensieve behandeling. Bèta-receptorblokkers, bij voorkeur selectief voor bèta 1, zijn geschikt als specifieke antidota; er moet echter rekening worden gehouden met een mogelijke toename van bronchiale obstructie en de dosis moet zorgvuldig worden aangepast bij patiënten met bronchiale astma.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: medicijnen voor obstructieve luchtwegaandoeningen. Adrenergica, inhalatiemiddelen.

ATC-code: R03AL02.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Ipratropiumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met anticholinerge (parasympatholytische) eigenschappen. In preklinische onderzoeken lijkt het vagale reflexen te remmen door de werking van acetylcholine, de neurotransmitter die door de nervus vagus wordt afgegeven, te antagoniseren. Anticholinergica voorkomen de toename van de intracellulaire calciumionconcentratie die wordt veroorzaakt door de interactie van acetylcholine met de muscarinereceptor van de bronchiale

gladde spier. De afgifte van calciumionen wordt gemedieerd door het tweede-boodschappersysteem dat bestaat uit inositoltrifosfaat (IP3) en diacylglycerol (DAG).

De bronchodilatatie die optreedt na inhalatie van ipratropiumbromide is voornamelijk lokaal en specifiek voor de longen en niet systemisch.

Salbutamolsulfaat is een bèta-2-adrenerge stof die inwerkt op de gladde spieren van de luchtwegen en ontspanning veroorzaakt. Salbutamol ontspant alle gladde spieren van de luchtpijp tot de terminale bronchiolen en beschermt tegen alle situaties van bronchoconstrictie.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing bevordert de gelijktijdige afgifte van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat, waardoor additieve effecten op zowel muscarinereceptoren als bèta-2-adrenerge receptoren in de longen mogelijk zijn, wat resulteert in een bronchodilatatie die superieur is aan die welke door elk middel afzonderlijk wordt bereikt.

Gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met reversibele bronchospasmen hebben aangetoond dat ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat een bronchodilaterend effect heeft dat superieur is aan het effect van de afzonderlijke bestanddelen, zonder versterking van bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vanuit farmacokinetisch oogpunt is de werkzaamheid die in klinische onderzoeken met ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat is waargenomen, het gevolg van een lokaal effect in de longen na inhalatie. Na inhalatie wordt over het algemeen 10 tot 39% van de dosis in de longen afgezet, afhankelijk van de formulering, de inhalatietechniek en het apparaat, terwijl de resterende dosis wordt afgezet in het mondstuk van het toedieningstoestel, de mond en de bovenste luchtwegen (orofarynx). Het deel van de dosis dat in de longen wordt afgezet, komt snel (binnen enkele minuten) in de bloedsomloop terecht. De hoeveelheid werkzame stof die in de orofarynx wordt afgezet, wordt langzaam doorgeslikt en komt in het maagdarmkanaal terecht. Bijgevolg is de systemische blootstelling een functie van de orale en pulmonale biologische beschikbaarheid.

De gelijktijdige toediening van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat versterkt de systemische absorptie van geen van beide componenten, zodat het additieve effect van deze combinatie te wijten is aan het gecombineerde lokale effect in de longen na inhalatie.

Ipratropium

Absorptie

De cumulatieve renale excretie (0-24 uur) van ipratropium (verwante verbinding) bedraagt ongeveer maximaal 46% van een intraveneus toegediende dosis, minder dan 1% van een orale dosis en ongeveer 3-4% van een geïnhaleerde dosis. Op basis van deze gegevens wordt de totale systemische biologische beschikbaarheid van orale en geïnhaleerde doses ipratropiumbromide geschat op respectievelijk 2% en 7 tot 9%. Met dit in gedachten dragen ingenomen doses ipratropiumbromide niet significant bij aan de systemische blootstelling.

Distributie

De kinetische parameters die de afbraak van ipratropium beschrijven, werden berekend op basis van de plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Er wordt een snelle bifasische afname van de

plasmaconcentraties waargenomen. Het schijnbare distributievolume in steady state (V_{dss}) bedraagt ongeveer 176 l ($\sim 2,4$ l/kg). Het geneesmiddel bindt zich in minimale mate (minder dan 20%) aan plasma-eiwitten. Preklinische onderzoeken bij ratten en honden hebben aangetoond dat het quaternaire amine van ipratropium de bloed-hersenbarrière niet passeert.

Biotransformatie

Na intraveneuze toediening wordt ongeveer 60% van de dosis gemetaboliseerd, voornamelijk in de lever door oxidatie. De belangrijkste metabolieten in de urine binden zich zwak aan de muscarinereceptor en worden als ineffectief beschouwd.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 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 onderzoek naar excretievariatie kwam de cumulatieve renale uitscheiding (6 dagen) van medicijngerelateerde radioactiviteit (inclusief verwante verbindingen en alle metabolieten) overeen met 72,1% van de dosis na intraveneuze toediening, 9,3% na orale toediening en 3,2% na inhalatie. De totale radioactiviteit die via de ontlasting werd uitgescheiden, bedroeg 6,3% na intraveneuze toediening, 88,5% na orale toediening en 69,4% na inhalatie. Wat betreft de uitscheiding van medicijngerelateerde radioactiviteit na intraveneuze toediening, vindt de belangrijkste uitscheiding plaats via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van medicijngerelateerde radioactiviteit (gerelateerde verbinding en metabolieten) bedraagt 3,6 uur.

Salbutamol

Absorptie en distributie

Salbutamol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening, zowel via inhalatie als via de maag, en heeft een orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 50%. De gemiddelde piekplasmaconcentratie voor salbutamol, 492 pg/ml, wordt drie uur na inhalatie van ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat bereikt. De kinetische parameters werden berekend op basis van de plasmaconcentraties na intraveneuze toediening. Het schijnbare distributievolume (V_z) bedraagt ongeveer 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Slechts 8% van het medicijn bindt zich aan plasma-eiwitten. Salbutamol passeert de bloed-hersenbarrière en bereikt concentraties die overeenkomen met ongeveer 5% van de plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Salbutamol wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot 4'-O-salbutamolsulfaat. Het R(-) enantiomeer van salbutamol (levosalbutamol) wordt bij voorkeur gemetaboliseerd en daardoor sneller uit het lichaam verwijderd dan het S(+) enantiomeer.

Eliminatie

Na toediening van de eenmalige inhalatie wordt ongeveer 27% van de geschatte dosis aan het mondstuk van het apparaat binnen 24 uur onveranderd in de urine uitgescheiden.

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 binnen ongeveer 24 uur voltooid. Het grootste deel van de dosis werd uitgescheiden als een verwante verbinding (64,2%) en 12,0% werd uitgescheiden als een sulfaatconjugaat. Na orale toediening bedroeg de uitscheiding via de urine van onveranderd medicijn en sulfaatconjugaat respectievelijk 31,8% en 48,2% van de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat na eenmalige inhalatie werd getest bij ratten en honden. Tot de hoogst technisch haalbare dosis (rat: 887/5397 microgram/kg ipratropiumbromide/salbutamol, hond: 164/861 microgram/kg ipratropiumbromide/salbutamol) werden geen systemische toxische effecten waargenomen en werd de combinatie lokaal goed verdragen. De geschatte LD50 na intraveneuze toediening werd voor de afzonderlijke stoffen berekend en varieerde tussen 12 en 20 mg/kg voor ipratropiumbromide en tussen 60 en 73 mg/kg voor salbutamolsulfaat, afhankelijk van de geteste diersoort (muis, rat, hond).

Er werden twee 13 weken durende inhalatietoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij ratten en honden met de combinatie van ipratropiumbromide en salbutamolsulfaat. In deze onderzoeken was het hart het doelorgaan. Bij ratten, met doses variërend van 34/197 tot 354,5/2604 microgram/kg/dag ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat, was er een dosisafhankelijke toename van het hartgewicht, zonder enige gecorreleerde histopathologische veranderingen. Bij honden, met doses variërend van 32/198 tot 129/790 microgram/kg/dag ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat, werd een lichte toename van de hartslag waargenomen en bij de hogere doses werd histopathologisch detecteerbare littekenvorming en/of fibrose in de papillaire spier van de linkerhartkamer waargenomen, soms gepaard gaande met mineralisatie.

De cardiovasculaire resultaten die in de bovengenoemde onderzoeken zijn verkregen, zijn bekend voor bèta-adrenerge middelen zoals salbutamol. Het toxicologische profiel van ipratropiumbromide is ook al vele jaren bekend en wordt gekenmerkt door typische anticholinerge effecten, zoals droogheid van de slijmvliezen van het hoofd, mydriasis, keratoconjunctivitis sicca (droge ogen) alleen bij honden, verminderde tonus en remming van de gastro-intestinale motiliteit bij ratten.

Er zijn reproductietoxicologische onderzoeken uitgevoerd voor beide afzonderlijke componenten van ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat. Salbutamolsulfaat veroorzaakte een gespleten gehemelte bij muizen bij hoge subcutane doses, te beginnen met doses binnen het aanbevolen maximale bereik voor inhalatiedoses voor volwassenen (op basis van mg/m²). Dit fenomeen is echter bekend en treedt ook op na toediening van andere bèta-adrenerge verbindingen. Tegenwoordig wordt aangenomen dat dit effect wordt veroorzaakt door een verhoging van het corticosterongehalte bij de moeder en moet worden geïnterpreteerd als een gevolg van stress, dat niet relevant is voor andere soorten. Afgezien van deze resultaten hebben onderzoeken met salbutamolsulfaat en ipratropiumbromide slechts marginale of zelfs helemaal geen effecten op embryo's, foetussen en puppy's aan het licht gebracht, en deze effecten traden op bij doses die toxisch waren voor de moeder.

Beide stoffen werden afzonderlijk getest in talrijke in-vivo- en in-vitro-genotoxiciteitstests. Noch salbutamolsulfaat, noch ipratropiumbromide vertoonden enige aanwijzingen voor mutagene eigenschappen. Bovendien vertoonden ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat geen genotoxische activiteit in in-vitro-tests.

Salbutamolsulfaat en ipratropiumbromide werden afzonderlijk getest op carcinogene eigenschappen in verschillende carcinogeneseonderzoeken. Na orale toediening van salbutamolsulfaat aan ratten, maar niet aan muizen, hamsters en honden, werd een verhoogde incidentie van leiomyomen van het mesovarium waargenomen bij doseringen die ongeveer >20 keer hoger waren dan de aanbevolen maximale inhalatiedosis voor volwassenen. De ontwikkeling van leiomyomen kon worden voorkomen door gelijktijdige toediening van bètablokkers. Deze resultaten werden als soortspecifiek en daarom klinisch irrelevant beschouwd, waardoor ze niet leidden tot klinische gebruiksbeperkingen voor salbutamolsulfaat.

Ipratropiumbromide vertoonde geen carcinogeen potentieel bij orale tests bij muizen en ratten. Er werd geen bewijs gevonden voor immunotoxicologische effecten van ipratropiumbromide/salbutamolsulfaat

of de afzonderlijke actieve bestanddelen ervan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydrochloorzuur, geconcentreerd (voor het aanpassen van de pH)
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
De inhoud van de ampul met een enkele dosis moet onmiddellijk na opening worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ipratropiumbromide/Salbutamol Abdi 0,5 mg/2,5 mg per 2,5 ml verneveloplossing wordt geleverd in plastic (lage-dichtheid-polyethyleen (LDPE)) ampullen voor eenmalig gebruik, die elk 2,5 ml oplossing bevatten.

Een strip met 5 ampullen met een enkele dosis wordt verpakt in een zakje (polyester/ADH/aluminium/ADH/PE), dat vervolgens in een doos wordt geplaatst.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30 of 60 ampullen in een doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim,
Duitsland

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

RVG 131528

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST