

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul voor eenmalig gebruik van 2,5 ml bevat 0,5 mg ipratropiumbromide (als monohydraat) en 2,5 mg salbutamol (als sulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Heldere, kleurloze tot vrijwel kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen is bij volwassenen 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 het geneesmiddel 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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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 ampul.

Pediatrische patiënten:

Het gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol bij kinderen en adolescenten is niet voldoende onderzocht. Daarom dient Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen niet gebruikt te worden bij pediatrische patiënten.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

Het gebruik van ipratropiumbromide/salbutamol is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. Bij deze patiënten dient Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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

Alleen voor inhalatie.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen kan worden toegediend met behulp van jet-vernevelaars die worden aangedreven door perslucht of door gecompriëerde zuurstof. De inhoud van een ampul hoeft voor verneveling niet te worden verdund. Het wordt aangeraden Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen niet met andere geneesmiddelen te gebruiken in dezelfde vernevelaar. Ipratropiumbromide-Salbutamol Allgen is uitwisselbaar met Combivent® Unit Dose voor wat betreft druppelgrootteverdeling, geneesmiddelafgiftesnelheid, totale toegediende hoeveelheid geneesmiddel.

De kenmerken van de geneesmiddelafgifte zijn *in vitro* onderzocht met behulp van de Pari Turboboy-vernevelaar (als representatief voor jet-vernevelaars) vanwege de gemeenschappelijke kenmerken met andere jet-vernevelaars op de markt (luchtstroom 6-8 l/min en vulvolume 2-6 ml):

| Druppelgrootte distributie [micrometer] | | | Snelheid van afgifte van het geneesmiddel [microgram/ minuut] | Totale afgeleverde hoeveelheid [microgram/2,5 ml] |
|--|-------|-------|---|--|
| D10 | D50 | D90 | Salbutamol (volwassene): 147.9 | Salbutamol (volwassene): 909.7 |
| 1.549 | 3.646 | 8.016 | Ipratropium (volwassene): 24.8 | Ipratropium (volwassene): 153.3 |

Er is geen informatie beschikbaar over het patroon van de inhalatie en neerslag in de longen met vernevelaars die niet werden onderzocht.

Het gebruik van een andere, niet-geteste vernevelaar kan de afzetting van de werkzame stoffen in de longen beïnvloeden, wat vervolgens invloed kan hebben op de werkzaamheid en de veiligheid van het product. Een aanpassing van de dosis kan dan noodzakelijk zijn.

Voor het slagen van de behandeling is het belangrijk Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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 ampul van de strip af. Nooit een reeds geopende ampul gebruiken.
3. De ampul openen door de dop van de ampul af te draaien en daarbij de ampul goed rechtop houden.
4. Tenzij anders door de arts voorgeschreven, dient u de gehele inhoud leeg te knijpen in de inhalatiekamer.
5. De vernevelaar gebruiken zoals voorgeschreven door de arts.

6. Nadat u uw vernevelaar heeft gebruikt, gooit u de resterende oplossing in het reservoir weg. Elke oplossing die in de ampul achterblijft, moet ook worden weggegooid.
7. Na inhalatie de vernevelaar schoonmaken zoals aangegeven door de fabrikant.

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

Het wordt sterk aanbevolen om Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen niet te mengen met andere geneesmiddelen in dezelfde vernevelaar.

4.3 Contraindicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreactie

Directe overgevoeligheidsreacties kunnen optreden na toediening van ipratropiumbromide/salbutamol. Zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, bronchospasmen en orofaryngeaal oedeem zijn gemeld.

Paradoxe bronchospasmen

Zoals met alle inhalatiegeneesmiddelen kan ipratropiumbromide/salbutamol paradoxale bronchospasmen veroorzaken, die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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 ipratropiumbromide/salbutamol, kunnen cardiovasculaire effecten worden waargenomen. In zeldzame gevallen is myocardische geassocieerd met salbutamol, dit blijkt uit post-marketinggegevens en de literatuur. Patiënten met ernstige hartaandoeningen (bijv. ischemische hartziekte, tachyaritmie 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, nauwekamerhoekglaucoom en pijn in de ogen) wanneer ipratropiumbromide alleen of in combinatie met een bèta₂-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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen. 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 bèta₂-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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen gelijktijdig met andere anticholinergica is niet onderzocht. Daarom wordt chronisch gebruik van Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen gelijktijdig met andere anticholinergica niet aanbevolen.

Bèta₂-mimetica, anticholinergica, xanthinederivaten en corticosteroiden kunnen het effect van Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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), glucocorticosteroïden 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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen in combinatie met corticosteroïden 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-sympathicomimetica 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 bèta₂-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.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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. Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen 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

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.

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)

| <i>Systeem/Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm</i> | Frequentie |
|---|-------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Anafylactische reactie, overgevoeligheid | Zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Hypokaliëmie | Zelden |
| Lactaatacidose | Niet bekend |
| Psychische stoornissen | |
| Nervositeit | Soms |
| Psychische stoornis | Zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Hoofdpijn, tremor, duizeligheid | Soms |
| Oogaandoeningen | |
| Accommodatiestoornis, cornea-oedeem, glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, mydriasis, wazig zien, pijn in de ogen, conjunctiva hyperemie, halogezicht | Zelden |
| Hartaandoeningen | |
| Palpataties, tachycardie, verhoogde systolische bloeddruk | Soms |
| Aritmieën, atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, myocardischemie, verlaagde diastolische bloeddruk | Zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Hoesten, dysfonie | Soms |
| Droge keel, bronchospasme, paradoxale bronchospasme, laryngospasme, farynxoedeem | Zelden |

| | |
|---|--------|
| Maagdarmsstelselaandoeningen | |
| Droge mond, misselijkheid, irritatie van de keel, smaakveranderingen | Soms |
| Diarree, braken, constipatie, gastro-intestinale motiliteitsstoornissen, mondoedeem, stomatitis, tandcariës | Zelden |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Huidreacties | Soms |
| Rash, pruritus, urticaria, angio-oedeem, hyperhidrosis | Zelden |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | |
| Spierspasmen, spierzwakte, myalgie | Zelden |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Urineretentie | Zelden |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Asthenie | 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

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 Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen dient gestaakt te worden. Controle van de PH-waarde en elektrolyten dient te worden overwogen.

De behandeling na een overdosering met een bèta-sympathomimeticum 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 met anticholinerge (parasymphaticolytische) 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 bèta₂-sympathomimeticum 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.

Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen bevat beide bovengenoemde componenten waardoor het simultaan werkt op zowel muscarine- en bèta₂-receptoren. Door deze simultane werking heeft het een synergistisch effect op de bronchodilatatie.

Pediatrische patiënten

Ipratropiumbromide/Salbutamol Allgen is niet onderzocht bij pediatrie 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 (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na openen van het zakje: 7 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30 LDPE ampullen voor eenmalig gebruik, verdeeld in strips van 5 ampullen, in PET/Al/PE-zakjes (1 strip per zakje).

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking (en verwijdering)

Omdat de ampullen geen conserveermiddel bevatten, is het belangrijk dat de inhoud direct na openen wordt gebruikt en dat voor elke toediening een nieuwe ampul wordt gebruikt om microbiële besmetting te voorkomen. Gedeeltelijk gebruikte, aangebroken of beschadigde ampullen dienen te worden weggegooid in overeenstemming met de lokale voorschriften.

Reinig de vernevelaar na verneveling volgens de instructies van de fabrikant.
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

All-Gen Pharmaceuticals & Generics B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten

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

RVG 131923

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

28 januari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST