

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Combivent® 0,5 mg/2,5 ml + 2,5 mg/2,5 ml  
Solution pour inhalation par nébuliseur

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2,5 mL de solution pour inhalation contiennent 522 mcg de Bromure d'ipratropium monohydraté (= 500 mcg de bromure d'ipratropium anhydre) et 3013 mcg de Sulfate de salbutamol (= 2500 mcg salbutamol base).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Combivent est indiquée dans le traitement du bronchospasme chez les **adultes** souffrant d'affections pulmonaires obstructives chroniques qui requièrent un traitement symptomatique par une combinaison anticholinergique/bêta-2-mimétique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Combivent solution pour inhalation par nébuliseur n'est destiné qu'aux adultes.

#### *Adultes (y compris les personnes âgées)*

- La posologie recommandée est d'1 ampoule, 3 à 4 fois par jour.

#### *Populations particulières*

Insuffisance rénale ou hépatique

- Aucune donnée n'est disponible. Combivent solution pour inhalation par nébuliseur sera administré avec prudence chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

Combivent n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

#### *Asthme*

- Dans le cas de l'asthme, une thérapie anti-inflammatoire concomitante doit être envisagée.

#### *Traitement des crises aiguës*

- Dans de nombreux cas, 1 ampoule est suffisante pour soulager les symptômes.
- Dans les cas graves, si la crise n'a pas été soulagée avec 1 ampoule, l'administration d'une seconde ampoule peut s'avérer nécessaire. Il est alors conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si des doses de Combivent plus élevées que celles recommandées sont nécessaires pour maîtriser les symptômes, le plan de traitement du patient doit être réévalué.

En cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement, si le traitement par Combivent solution pour inhalation par nébuliseur n'apporte pas d'amélioration, il sera conseillé au patient de consulter immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

### Mode d'administration

Combivent solution pour inhalation par nébuliseur s'administre via un nébuliseur ou via un appareil à pression positive intermittente.

- Chaque ampoule est prête à l'emploi et ne nécessite aucune dilution. Toutefois, certains types d'appareils requièrent un volume supérieur à 2,5 ml: dans ces cas, on ajoutera au Combivent du sérum physiologique pour atteindre le volume minimum nécessaire.
- La solution est destinée à l'inhalation et non à l'ingestion par voie orale ou l'administration par voie parentérale.
- Le traitement doit être initié et administré sous surveillance médicale, par exemple en milieu hospitalier. Un traitement à domicile n'est recommandé que dans des cas exceptionnels (symptômes graves ou patients nécessitant des doses plus élevées) quand une faible dose de bronchodilatateurs bêta-agonistes à action rapide a été insuffisante pour apporter un soulagement, après avoir consulté un médecin expérimenté.
- Le traitement avec la solution pour inhalation par nébuliseur doit toujours être débuté par la dose la plus faible recommandée (1 ampoule). Dans les cas très graves, il est parfois nécessaire d'utiliser 2 ampoules pour soulager les symptômes. L'administration doit être arrêtée dès qu'un soulagement suffisant des symptômes est atteint.

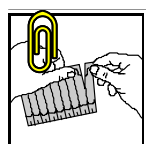


fig. 1

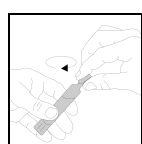


fig. 2

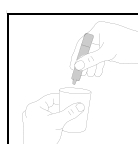


fig. 3

1. Préparer l'inhalateur suivant les instructions du fabricant ou du médecin.
2. Détacher une ampoule monodose de l'ensemble (fig. 1).
3. Ouvrir l'ampoule monodose par torsion de la partie supérieure (fig. 2).
4. Vider le contenu dans le réservoir de l'inhalateur et ajouter le diluant (fig. 3).
5. Utiliser l'inhalateur suivant les instructions.
6. Après emploi, jeter les restes éventuels de solution et nettoyer l'appareil.

Comme l'ampoule ne contient pas de conservateur, afin d'éviter toute contamination microbienne, il est important d'utiliser la solution pour inhalation dès l'ouverture et d'ouvrir une nouvelle ampoule pour chaque nouvelle aérosolisation. Les ampoules partiellement utilisées, ouvertes ou endommagées doivent être éliminées.

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger Combivent solution pour inhalation par nébuliseur à d'autres médicaments dans le même inhalateur.

### **4.3 Contre-indications**

Combivent est contre-indiqué chez les patients souffrant de :

- Cardiomyopathie obstructive hypertrophique, tachyarythmie.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

- Combivent solution pour inhalation par nébuliseur n'est destiné qu'aux adultes.
- Des doses importantes de salbutamol peuvent exacerber une acidocétose préexistante. Il est dès lors conseillé d'utiliser Combivent avec prudence en cas d'acidocétose.
- Combivent doit être utilisé avec prudence en présence de troubles convulsifs préexistants.

### Hypersensibilité

- Des réactions immédiates d'hypersensibilité peuvent se produire, comme le montrent de rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de bronchospasme et d'œdème oropharyngé.

### Bronchospasme

- Comme avec d'autres médicaments à inhaler, des cas de bronchospasme paradoxal, pouvant menacer la vie du patient, ont été rapportés avec le Combivent. Si une telle réaction se produit, veuillez arrêter immédiatement Combivent et utiliser un traitement alternatif.

### Complications oculaires

- Lorsque du bromure d'ipratropium en aérosol (seul ou en association avec un bêta<sub>2</sub>mimétique) est entré en contact avec l'œil, des cas isolés de complications oculaires (telles que mydriase, pression oculaire accrue, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été rapportés. Lorsqu'une douleur ou gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou des images colorées apparaissent en même temps qu'une rougeur des yeux (due à de la congestion de la conjonctive et à de l'œdème de la cornée), il peut s'agir des symptômes d'un glaucome aigu à angle fermé. Si un tel ensemble de symptômes apparaît, l'avis d'un spécialiste doit être demandé immédiatement et un traitement par un collyre myotique doit être instauré.
- Les patients doivent être informés quant à l'utilisation correcte du Combivent solution pour inhalation par nébuliseur. On prendra soin de ne pas exposer les yeux à l'aérosolisation. Les patients prédisposés au glaucome seront particulièrement avertis d'être attentifs à se protéger les yeux. Il est recommandé que la solution soit aérosolisée via un embout buccal. Si on n'en dispose pas et qu'on utilise un masque, il faut veiller qu'il soit adapté et correctement ajusté.

### Effets systémiques

- Dans les situations suivantes, Combivent ne sera utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice: diabète sucré insuffisamment contrôlé, infarctus myocardique récent, troubles cardiovasculaires graves, hyperthyroïdie, pheochromocytome, risque de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie prostatique ou d'obstruction du col de la vessie.

### Effets cardiovasculaires

- Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec des agents sympathomimétiques, dont Combivent. Il y a des preuves, provenant de données de suivi post-commercialisation et de la littérature, de cas rares d'ischémie myocardique associée à des bêta-agonistes. Il faut recommander aux patients atteints d'une cardiopathie sous-jacente grave (par ex.: cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque grave) qui reçoivent du Combivent de consulter un médecin s'ils ressentent des douleurs dans la poitrine ou s'ils ressentent d'autres symptômes d'aggravation de leur maladie cardiaque. Il y a lieu d'être très attentif à l'évaluation de symptômes tels que la dyspnée et les douleurs dans la poitrine, vu qu'elles peuvent être tant d'origine respiratoire que cardiaque.

### Hypokaliémie

- Une hypokaliémie parfois importante peut résulter d'un traitement aux bêtamimétiques. Plusieurs sources pharmacologiques émettent un avertissement concernant l'innocuité cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident cérébro-vasculaire et mortalité cardiovasculaire) lors de l'emploi d'anticholinergiques (tels que l'ipratropium) inhalés chez des patients atteints de BPCO. Des études plus récentes relativisent cependant ce risque.
- Il y a lieu d'être particulièrement attentif en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, du fait que cette hypokaliémie peut être accrue par un traitement concomitant aux xanthines, stéroïdes ou diurétiques.
- De plus, l'hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque. Dans de telles situations, le suivi des taux sériques de potassium est recommandé.

### Troubles de la motilité gastro-intestinale

- Les patients souffrant de mucoviscidose peuvent se trouver sensibilisés à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

### Dyspnée

- Le patient sera averti, qu'en cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement, il doit consulter immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

### Interférence avec des tests de laboratoire ou autres mesures de diagnostic

- L'utilisation de Combivent, suite à la présence de salbutamol, peut conduire à des résultats positifs de tests de dépistage d'utilisation abusive de substances à des fins non cliniques, par ex. dans le cadre de l'amélioration des performances sportives (le dopage).

### Acidose lactique

- Des cas d'acidose lactique associée à l'administration de doses élevées de bêta2-agonistes de courte durée d'action par voie intraveineuse ou en nébulisation ont été rapportés. Pour la majorité d'entre eux, les bêta2-agonistes étaient administrés en traitement d'un bronchospasme aigu ou d'une exacerbation chez des patients présentant un asthme sévère ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (voir rubriques 4.8 et 4.9). L'augmentation du taux de lactates dans le sang peut entraîner une dyspnée et une hyperventilation réactionnelle qui peuvent être interprétés comme une insuffisance de traitement de l'asthme conduisant à l'administration répétée de bêta2-agoniste de courte durée d'action de façon inadaptée. La surveillance des lactates sanguins et du risque d'acidose lactique est donc recommandée dans ces situations.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

- La co-administration chronique de Combivent avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Par conséquent, la co-administration chronique de Combivent avec d'autres médicaments anticholinergiques est déconseillée.
- L'administration simultanée de dérivés xanthiques, tout comme celle d'autres bêtamimétiques ou d'autres anticholinergiques, peut accroître les effets indésirables (y compris les effets indésirables cardiovasculaires).
- L'hypokaliémie induite par les bêta<sub>2</sub>mimétiques peut être accrue par un traitement simultané avec les dérivés xanthiques, les glucocorticoïdes et les diurétiques. On en tiendra compte, particulièrement chez les patients souffrant d'obstruction grave des voies respiratoires.
- L'hypokaliémie peut déboucher sur une tendance accrue aux arythmies chez les patients traités par la digoxine. Dans de telles situations, on recommande un suivi des taux sériques de potassium.
- Les taux sériques de digoxine peuvent être réduits lors d'une utilisation concomitante de Combivent. L'utilisation concomitante de Combivent et de digoxine doit être réalisée avec prudence.
- Une réduction parfois importante de l'effet bronchodilatateur du Combivent peut survenir lors de l'usage simultané de bêta-bloquants. Des bêta-bloquant cardioselectifs peuvent être utilisés avec prudence comme traitement alternatif.
- Les bêta<sub>2</sub>mimétiques s'administreront avec précaution chez les patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, du fait que leur activité bêta<sub>2</sub>mimétique s'en trouve accrue.
- L'inhalation d'anesthésiques hydrocarbonés halogénés comme l'halothane ou l'enflurane peut accroître la sensibilité aux effets cardiovasculaires des bêtamimétiques.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du bromure d'ipratropium chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du bromure d'ipratropium pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse

L'effet inhibiteur de Combivent sur la contraction utérine doit être considéré. Les bénéfices de l'utilisation de Combivent pendant une grossesse confirmée ou suspectée doivent être pesés par rapport au risque possible pour l'enfant à naître.

#### Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de bromure d'ipratropium /métabolites et sur l'excrétion du sulfate de salbutamol/métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le bromure d'ipratropium en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Aucune étude sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été réalisée pour le Combivent.

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible, ni pour l'association de bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol, ni pour chacun des composants de cette association.

Lors des études non-cliniques réalisées avec le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé (voir section 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Combivent a une influence mineure sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée.

Cependant, le patient doit être averti qu'il peut ressentir des effets indésirables tels que : étourdissement, trouble de l'accommodation, mydriase et vision trouble pendant un traitement par Combivent. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et  $\beta$ -adrénergiques de Combivent. Comme tout traitement topique, Combivent peut entraîner des irritations locales.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors des études cliniques sont: céphalées, irritation de la gorge, toux, bouche sèche, troubles de la motilité gastro-intestinale (incluant constipation, diarrhée et vomissements), nausées et étourdissements.

#### Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, <1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000, <1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) ; très rare ( $<1/10.000$ ).

#### Affections du système immunitaire:

rare: - réaction anaphylactique\*  
- hypersensibilité\*

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition:

rare: - hypokaliémie\*  
fréquence indéterminée: - acidose lactique (voir rubrique 4.4)

#### Affections psychiatriques:

peu fréquent: - nervosité  
rare: - troubles psychiques\*

#### Affections du système nerveux:

- peu fréquent: - céphalées  
- tremblements  
- vertiges
- rare: - sudation

Affections oculaires:

Lorsque le bromure d'ipratropium aérosolisé (seul ou en combinaison avec un bêta-2-mimétique) atteint les yeux :

- rare: - troubles d'accommodation  
- œdème cornéen  
- glaucome\*  
- pression intraoculaire accrue\*  
- mydriase\*  
- vision trouble\*  
- douleur oculaire\*  
- hyperémie de la conjonctive\*  
- halo\*

Affections cardiaques:

- peu fréquent: - palpitations  
- tachycardie
- rare: - fibrillation auriculaire  
- arythmies  
- tachycardie supraventriculaire\*  
- ischémie du myocarde\*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

- peu fréquent : - toux  
- dysphonie
- rare: - sécheresse de la gorge  
- bronchospasme\*  
- bronchospasme paradoxal\*  
- laryngospasme\*  
- œdème pharyngé\*

Affections gastro-intestinales:

- peu fréquent: - sécheresse buccale  
- nausées  
- irritation de la gorge
- rare: - diarrhée  
- vomissements  
- constipation  
- troubles de la motilité gastro-intestinale  
- oedème buccal\*  
- stomatite\*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

- peu fréquent: - réactions cutanées
- rare: - rash  
- prurit  
- urticaire\*  
- angio-œdème\*  
- hyperhidrose\*

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

- rare: - crampes musculaires  
- faiblesse musculaire\*

- myalgie\*

Affections du rein et des voies urinaires:

rare: - rétention urinaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

rare: - asthénie

Investigations

peu fréquent: - augmentation de la tension artérielle (systolique)

rare: - diminution de la tension artérielle (diastolique)\*

\* Effet secondaire non observé dans aucun des essais cliniques sélectionnés sur Combivent. Une estimation de la fréquence de remplacement est accomplie selon la EU SmPC Guideline avec  $3/3488=0.00086$  qui se rapporte à « rare ».

Déclaration des effets indésirables suspectés:

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Boîte postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Symptômes :

Les effets d'un surdosage sont liés essentiellement à la présence de salbutamol : les symptômes attendus sont ceux découlant d'une stimulation bêtamimétique excessive et sont d'une intensité légère à modérée. Les symptômes de surdosage avec le salbutamol peuvent inclure la tachycardie, les palpitations, les tremblements, l'hypertension, la tachypnée, l'hypotension, l'élargissement du pouls, la douleur angineuse, les arythmies, l'agitation, les nausées, les vomissements, l'hypokaliémie, l'hyperglycémie et la rougeur faciale.

Une acidose métabolique a également été observée lors d'un surdosage de salbutamol, comprenant des cas d'acidose lactique associée à l'administration de doses thérapeutiques élevées de bêta2-agonistes de courte durée d'action. Par conséquent, la surveillance du taux de lactates dans le sang et du risque d'acidose lactique (notamment en cas de persistance ou d'aggravation de la tachypnée malgré la réduction des signes bronchospasme tels que les sibilants) peut être requise en cas de surdosage.

Les symptômes attendus d'un surdosage en ipratropium (comme la sécheresse de la bouche et les troubles de l'accommodation visuelle) sont de nature bénigne et transitoire, étant donné l'index thérapeutique large de l'ipratropium et le caractère topique de son administration.

Traitement :

Le traitement avec Combivent doit être interrompu. Un suivi de l'équilibre acido-basique et des électrolytes doit être considéré.

L'administration de sédatifs et, dans les cas graves, un traitement intensif peuvent être nécessaires. Les bêta-bloquants, de préférence bêta-1-sélectifs, conviennent comme antidotes spécifiques ; toutefois il

faut tenir compte d'un éventuel accroissement de l'obstruction bronchique et ajuster soigneusement la dose chez les patients souffrant d'asthme bronchique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques en association avec anticholinergiques

Code ATC : R03AL02

#### Mécanisme d'action et pharmacodynamique

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire avec des propriétés anticholinergiques (parasympholytiques). Lors des études non-cliniques, il semble inhiber le tonus vagal bronchoconstricteur en antagonisant l'action de l'acétylcholine, agent de transmission libéré par le nerf vague.

Les substances anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de  $Ca^{++}$  résultant de l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques des muscles lisses des voies respiratoires. La libération de  $Ca^{++}$  est médiée par le système de second messenger constitué d'IP3 (triphosphate d'inositol) et de DAG (diacylglycérol).

La bronchodilatation qui suit l'inhalation du bromure d'ipratropium est due à l'action locale spécifique du produit et n'est pas de nature systémique.

Le salbutamol est un bêta-2-adrénergique qui agit en relâchant les muscles lisses des voies respiratoires, de la trachée aux bronchioles ; il protège des situations bronchoconstrictrices.

Le COMBIVENT associe les effets de l'ipratropium et du salbutamol qui, grâce à leurs sites d'action différents (l'un sur les récepteurs muscariniques, l'autre sur les récepteurs bêta-2-adrénergiques) ont un effet bronchodilatateur synergique.

#### Efficacité et sécurité clinique

Des études contrôlées ont démontré chez des patients souffrant d'un bronchospasme réversible que l'effet bronchodilatateur du Combivent est plus grand qu'un de ses composants seul et qu'il n'y a pas de potentialisation des effets secondaires.

#### Population pédiatrique

Combivent n'a pas été étudié pour la population pédiatrique.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'effet thérapeutique de l'association du bromure d'ipratropium et du sulfate de salbutamol est dû à une action locale sur les voies respiratoires.

Après inhalation, en général, 10 à 39% de la dose sont déposés dans les poumons, dépendant de la formulation, de la technique d'inhalation et de l'appareil, tandis que le reste de la dose administrée est déposé dans l'embout buccal, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires (oropharynx). La partie de la dose déposée dans les poumons atteint la circulation très rapidement (en quelques minutes). La quantité déposée dans l'oropharynx est lentement avalée et passe dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, l'exposition systémique dépend à la fois de la biodisponibilité orale et pulmonaire.

On a montré que l'inhalation simultanée de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ne potentialise pas l'absorption systémique de chaque composant et que c'est au niveau du poumon que l'activité complémentaire des deux composants se manifeste.

#### *Ipratropium*

#### Absorption

L'excrétion rénale cumulative (0-24h) de la substance parente est inférieure à 1% de la dose orale et approximativement 3-13% de la dose administrée par inhalation.

Sur base de ces données, la biodisponibilité totale des doses orales et inhalées du bromure d'ipratropium est estimée à 2% et 7 à 28 % respectivement. Tenant compte de ceci, les portions avalées du bromure d'ipratropium ne contribuent pas de façon relevante à l'exposition systémique.

#### Distribution

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse. Une décroissance biphasique rapide des taux plasmatiques a été observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (Vdss) est d'environ 176 L ( $\approx 2,4$  L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (moins de 20%). Des données non-cliniques démontrent que l'ipratropium (amine quaternaire) ne traverse pas la barrière placentaire ou hémato-encéphalique.

#### Biotransformation

Après administration intraveineuse, environ 60% d'une dose sont métabolisés, la majeure partie probablement par oxydation dans le foie. La liaison entre les principaux métabolites urinaires et le récepteur muscarinique est faible. C'est pourquoi les métabolites urinaires sont considérés comme inefficaces.

#### Élimination

La demi-vie plasmatique de la substance active en phase terminale est d'environ 1,6 heures. La clairance totale d'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité liée à la substance (incluant la substance parent et les autres métabolites) a représenté 9,3% après administration orale et 3,2% après inhalation. La radioactivité totale excrétée dans les fèces est de 88,5% après administration orale et 69,4% après inhalation. La demi-vie de l'élimination de la radioactivité liée à la substance (substance parent et métabolites) est de 3,6 heures.

#### *Salbutamol*

#### Absorption et distribution

Le salbutamol est absorbé rapidement et complètement tant par voie inhalée que par voie orale et la biodisponibilité orale est d'environ 50%. Les pics plasmatiques moyens de 492 pg/mL apparaissent dans les 3 heures après inhalation de Combivent. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse.

Le volume de distribution apparent à l'équilibre (Vz) est d'environ 156 L ( $\approx 2,5$  L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est de 8% seulement. Lors d'études non-cliniques, des taux d'environ 5% du niveau plasmatique de salbutamol se retrouvent dans le cerveau. Cependant cette quantité représente probablement la distribution de la substance dans l'eau extracellulaire du cerveau.

#### Biotransformation et élimination

Après simple inhalation, environ 27% de la dose sont excrétés inchangés dans les urines de 24 heures. La demi-vie plasmatique moyenne de la substance active en phase terminale est d'environ 4 heures. La clairance totale moyenne est de 480 ml/min et la clairance rénale moyenne est de 291 mL/min. Le salbutamol est métabolisé par conjugaison au salbutamol 4'-O-sulfate. Le R(-)-énantiomère de salbutamol (levosalbutamol) est préférentiellement métabolisé et est donc plus rapidement éliminé de l'organisme que le S(+)-énantiomère.

Après administration orale, l'excrétion urinaire de la substance inchangée et du sulfate conjugué est de 31,8% et 48,2% de la dose respectivement.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le bromure d'ipratropium, des études précliniques n'ont pas montré d'effets embryotoxiques ou tératogènes suite à l'inhalation ou l'administration intranasale de doses hautement supérieures à celles recommandées chez l'homme.

Pour le sulfate de salbutamol, des études précliniques (non inhalé) n'ont pas montré d'effets toxiques directs ou indirects sauf après inhalation de doses supérieures à la dose maximale journalière recommandée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium - Acide chlorhydrique - Eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger Combivent solution pour inhalation par nébuliseur à d'autres médicaments dans le même inhalateur.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à une température inférieure à 30 °C, dans l'emballage d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Solution pour inhalation par nébuliseur, à usage unique (sans conservateur).  
Boîtes de 20, 60 ou 120 (2x60) ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Comme la solution ne contient pas d'agents conservateurs, afin d'éviter toute contamination microbienne, on ouvrira l'ampoule juste avant l'utilisation et on utilisera une nouvelle ampoule pour chaque séance d'aérosolisation. On écartera les ampoules partiellement utilisées, ouvertes depuis quelques heures ou endommagées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Boehringer Ingelheim SComm  
Avenue Arnaud Fraiteur 15-23  
1050 Bruxelles

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Belgium : BE187056

Luxembourg : 0632/01097766

- NN 0250701 : 1\*20 ampoules
- NN 0306806 : 1\*60 ampoules

- NN 0306823 : 2\*60 ampoules

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 08.09.1997

Date de renouvellement de l'autorisation : 10.09.2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DD/MM/YYYY**

**Date d'approbation : 11/2023**