

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipratropium/Salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 2,5 ml Lösung enthält: 0,5 mg Ipratropiumbromid (als 525 µg Ipratropiumbromid 1 H₂O) und 2,5 mg Salbutamol (als Salbutamolsulfat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 2,5-ml-Einzeldosis-Ampulle enthält 8,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Die Ampullen bestehen aus Polyethylen und enthalten eine farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ipratropium/Salbutamol Cipla wird angewendet zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten im Alter über 12 Jahren, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine symptomatische Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht eingeleitet und verabreicht werden, z. B. im Krankenhaus. Eine Behandlung zu Hause kann in Ausnahmefällen nach Konsultation eines erfahrenen Arztes empfohlen werden (schwerwiegende Symptome oder erfahrene Patienten, die höhere Dosen benötigen), wenn ein niedrig dosierter, rasch wirkender Beta-Agonist als Bronchodilatator nur eine unzureichende Linderung erbracht hat.

Die Behandlung mit der Ipratropium/Salbutamol Cipla Verneblerlösung sollte stets mit der empfohlenen Dosis (1 Einheitsdosis-Ampulle) beginnen. In sehr schweren Fällen werden möglicherweise zwei Einheitsdosis-Ampullen zur Symptomlinderung benötigt. Der Patient ist anzuweisen, im Falle einer akuten, sich rasch verschlimmernden Dyspnoe sofort einen Arzt zu konsultieren. Darüber hinaus muss der Patient darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Ansprechen erkennbar vermindert ist. Die Anwendung muss beendet werden, wenn eine ausreichende Linderung der Symptome erzielt worden ist.

Die empfohlene Dosierung beträgt

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten und Kinder über 12 Jahren)

Inhalt einer Ampulle 3- oder 4-mal täglich.

Zwischen den wiederholten Anwendungen müssen mindestens 6 Stunden Abstand liegen.

Die maximale Tagesdosis sollte 4 Ampullen nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Ipratropium/Salbutamol Cipla wird, aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es liegen keine Daten vor. Ipratropium/Salbutamol Cipla wurde bei Patienten mit Nieren-oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und muss deshalb bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation.

Nur zum Einmalgebrauch. Sofort nach dem Öffnen der Ampulle verwenden.

Nicht gebrauchte Restmengen sind unmittelbar nach dem Gebrauch zu entsorgen.

Ipratropium/Salbutamol Cipla kann mit einem geeigneten Vernebler, beispielsweise mit einem PARI LC PLUS-Vernebler, einem Düsenvernebler oder mit einem Respirator für IPPV-Beatmung verabreicht werden, nachdem eine Einzeldosis-Ampulle geöffnet und ihr Inhalt in die Verneblerkammer gefüllt wurde. Die Anwendung der Lösung zur Verneblung ist nicht auf die oben angeführten Beispiele beschränkt, sondern kann auch auf der Erfahrung des Arztes beruhen. Patienten sind anzuweisen, vor Beginn der Inhalation die Gebrauchsinformation für das entsprechende Gerät sorgfältig durchzulesen, um sich gründlich über die Anwendung des Verneblers zu informieren.

Die Eigenschaften der Wirkstoffabgabe wurden *in vitro* mit einem PARI LC PLUS-Vernebler untersucht:

Verteilung der Tröpfchengröße (Mikrometer)			Wirkstoffabgabe (µg/min)	Abgegebene Wirkstoff-Gesamtdosis (µg/2,5 ml)
D10	D50	D90		
1	4	11	Salbutamol: 78,30 Ipratropium: 15,31	Salbutamol: 532,96 Ipratropium: 106,23

Es liegen keine Informationen in Bezug auf pulmonale Inhalation und Depositionsmuster bezüglich Verneblern vor, die nicht untersucht wurden.

Die Verwendung eines alternativen nicht untersuchten Verneblers kann die Lungendeposition der Wirkstoffe verändern. Dies wiederum kann die Wirksamkeit und Sicherheit des Produkts verändern und eine Dosisanpassung kann dann erforderlich sein.

Die Lösung in den Einzeldosis-Ampullen ist ausschließlich für die Inhalation vorgesehen; sie darf nicht oral oder parenteral verabreicht werden.

- i. Bereiten Sie den Vernebler entsprechend den Anweisungen des Herstellers und gemäß der Einweisung durch Ihren Arzt vor.
- ii. Lösen Sie vorsichtig eine neue Ampulle von dem Streifen. Verwenden Sie niemals eine Ampulle, die schon geöffnet war.

- iii. Öffnen Sie die Ampulle durch einfaches Abdrehen der Spitze. Achten Sie immer darauf, die Ampulle dabei senkrecht zu halten.
- iv. Drücken Sie den gesamten Inhalt der Kunststoffampulle in die Kammer des Verneblers, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen etwas anderes gesagt.
- v. Setzen Sie den Vernebler zusammen und nehmen Sie das Gerät nach Anweisung Ihres Arztes in Betrieb. Bei Inhalation einer ganzen Ampulle dauert die Behandlung normalerweise zwischen 5 und 15 Minuten.
- vi. Reinigen Sie nach der Inhalation den Vernebler entsprechend den Anweisungen des Herstellers. Es ist wichtig, den Vernebler sauber zu halten.

Da die Einzeldosis-Ampullen keine Konservierungsstoffe enthalten, ist es wichtig, dass der Inhalt nach dem Öffnen sofort verwendet wird. Für jede Verabreichung muss eine neue Ampulle geöffnet werden, damit es nicht zu einer mikrobiellen Verunreinigung kommen kann. Einzeldosis-Ampullen, die teilweise benutzt, geöffnet oder beschädigt sind, müssen entsorgt werden.

Im Vernebler verbliebene Lösungsreste sind zu verwerfen.

Es wird dringend empfohlen, Ipratropium/Salbutamol Cipla nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Vernebler zu mischen.

Jede Ampulle ist gebrauchsfertig und erfordert keine Verdünnung. Einige Geräte benötigen aber ein Volumen von mehr als 2,5 ml: In solchen Fällen Kochsalzlösung zu Ipratropiumpromid/Salbutamol hinzugeben, um das Mindestvolumen zu erreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Ipratropium/Salbutamol Cipla ist kontraindiziert bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie oder Tachyarrhythmie.

Überempfindlichkeit gegen Salbutamol und Ipratropiumpromid oder Atropin und seine Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten müssen angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn eine akute, sich schnell verschlechternde Dyspnoe auftritt oder wenn das Ansprechen auf die Behandlung nachlässt.

Patienten, denen eine regelmäßige entzündungshemmende Therapie verschrieben wird (z. B. inhalative Kortikosteroide), sollten darauf hingewiesen werden, ihre entzündungshemmenden Arzneimittel auch dann weiter anzuwenden, wenn die Symptome nachlassen und sie Ipratropium/Salbutamol Cipla nicht benötigen.

Ein vermehrter Gebrauch kurzwirksamer Bronchodilatoren, insbesondere Beta-2-Agonisten zur Linderung der Symptome, deutet auf eine Verschlechterung der Asthma-Kontrolle hin und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, so schnell wie möglich medizinischen Rat einzuholen. Eine Überprüfung des Therapieplanes sollte in diesem Fall durchgeführt werden.

Die übermäßige Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten kann das Fortschreiten der Grunderkrankung verschleiern und zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle beitragen, was zu einem erhöhten Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen und Mortalität führt.

Patienten, die Salbutamol mehr als zweimal pro Woche „nach Bedarf“ anwenden – die

prophylaktische Anwendung vor dem Sport nicht mitgezählt – sollten im Hinblick auf eine angebrachte Therapieanpassung erneut untersucht werden (d. h. Symptome am Tag, nächtliches Erwachen und Einschränkung der Alltagsaktivität aufgrund von Asthma), da bei diesen Patienten das Risiko eines übermäßigen Gebrauchs von Salbutamol besteht.

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung von Ipratropiumbromid /Salbutamol-Verneblerlösung können sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wie seltene Fälle von Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus oder Pharynxödem und Anaphylaxie zeigen.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderen Arzneimitteln zur Inhalation auch, besteht ein Risiko für eine inhalationsinduzierte Bronchokonstriktion oder paradoxen Bronchospasmus. In diesem Fall werden sofort nach der Verabreichung Giemen und Kurzatmigkeit stärker. Dieser Zustand muss unverzüglich mit einer anderen Darreichungsform oder einem anderen schnell wirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Ipratropiumbromid/Salbutamol muss sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht und, wenn nötig, anderweitig therapiert werden.

Augenkomplikationen

Selten wurde auch über Augenkomplikationen berichtet, wenn Ipratropiumbromid-Aerosol entweder allein oder in Kombination mit einem Beta-2-Sympathomimetikum, versehentlich ins Auge gesprüht wurde.

Daher sind die Patienten in die korrekte Verabreichung von Ipratropiumbromid/Salbutamol mit ihrem Vernebler einzuweisen und darauf aufmerksam zu machen, dass weder die Lösung noch der Sprühnebel ins Auge geraten dürfen. Damit das Arzneimittel nicht versehentlich in das Auge gelangt, sollte der Sprühnebel mit Hilfe eines Mundstückes anstelle einer Gesichtsmaske eingeatmet werden.

Solche Augenkomplikationen können sich äußern als: Mydriasis, verschwommenes Sehen, erhöhter intraokulärer Druck, Augenschmerzen und Engwinkelglaukom (einschließlich akutes Engwinkelglaukom). Patienten mit einem Glaukomrisiko müssen besonders auf den notwendigen Augenschutz hingewiesen werden. Bei empfindlichen Personen bietet eine Behandlung gegen Glaukom eine wirksame Prävention für ein akutes Engwinkelglaukom.

Anzeichen eines akuten Engwinkelglaukoms können sein: Schmerzen oder Beschwerden des Auges, verschwommenes Sehen, Farbsäume oder farbige Flecken zusammen mit roten Augen auf Grund von Stauung in den Bindehautgefäßen oder Hornhautödem. Wenn mehrere dieser Symptome auftreten, muss der Patient mit miotischen Augentropfen behandelt werden und unverzüglich einen Facharzt aufsuchen.

Systemische Wirkungen

Bei Vorliegen der folgenden Bedingungen darf Ipratropiumbromid/Salbutamol nur nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, frischer Myokardinfarkt und/oder schwere organische Herz- oder Gefäßerkrankungen, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostatahypertrophie, Harnabflussbehinderung und Risiko eines Engwinkelglaukoms.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Bei Patienten mit einer Herzkrankheit (schwere Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit, Arrhythmien) ist Ipratropiumbromid/Salbutamol mit Vorsicht anzuwenden. Bei Sympathomimetika, darunter auch Salbutamol, können kardiovaskuläre Wirkungen auftreten. Daten aus Anwendungsbeobachtungen und der veröffentlichten Literatur geben Hinweise auf seltene Fälle von

myokardialer Ischämie im Zusammenhang mit kurzwirksamen Beta-Agonisten.

Patienten mit bestehenden schweren Herzerkrankungen (z. B. ischämischer Herzerkrankung, Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz), die Salbutamol zur Behandlung einer respiratorischen Erkrankung erhalten, sollen darauf aufmerksam gemacht werden, unverzüglich ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn bei Ihnen Schmerzen im Brustkorb oder andere Symptome einer Verschlechterung der Herzerkrankung auftreten. Bei der Untersuchung sollten besonders Symptome wie Dyspnoe und Schmerzen im Brustkorb beachtet werden, weil diese entweder einen respiratorischen oder kardialen Ursprung haben können.

Hypokaliämie

Die Behandlung mit einem Beta-2-Sympathomimetikum kann zu einer möglicherweise schwerwiegenden Hypokaliämie führen. Bei schwerer Obstruktion der Atemwege ist besondere Vorsicht geboten, da dieser Effekt durch eine gleichzeitige Therapie mit Xanthinderivaten, Diuretika und Kortikosteroiden verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digoxin behandelt werden, zu einer erhöhten Empfindlichkeit für Arrhythmien führen. Eine Hypoxie kann die Auswirkungen einer Hypokaliämie auf den Herzrhythmus zusätzlich verstärken. Eine Kontrolle der Serumkaliumspiegel wird in diesen Situationen empfohlen.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen

Patienten mit zystischer Fibrose neigen möglicherweise stärker zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen; daher muss Ipratropiumbromid, wie andere Anticholinergika auch, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn es sich als notwendig erweist, höhere als die empfohlenen Dosen zur Symptomkontrolle der Bronchokonstriktion (oder Bronchospasmen) anzuwenden, muss der Behandlungsplan des Patienten neu überdacht werden.

Dentale Auswirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Salbutamol wurde Karies berichtet. Es wird insbesondere bei Kindern empfohlen, auf eine ordnungsgemäße Mundhygiene und regelmäßige zahnärztliche Vorsorgeuntersuchungen zu achten.

Laktatazidose

In Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen bei Therapie mit intravenös und vernebelt gegebenen kurzwirksamen Beta-Agonisten wurde über Laktatazidose berichtet, hauptsächlich bei Patienten, die wegen einer akuten Verschlimmerung des Bronchospasmus bei schwerem Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Ein Anstieg des Laktatspiegels kann zu Dyspnoe und kompensatorischer Hyperventilation führen, die als Hinweis für ein Scheitern der Asthmabehandlung fehlinterpretiert werden können und zu einer unangebrachten Intensivierung der Behandlung mit kurzwirksamen Beta-Agonisten führen kann. Es wird in dieser Konstellation empfohlen, Patienten hinsichtlich der Entwicklung erhöhter Serumlaktatwerte und einer daraus resultierenden metabolischen Azidose zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Ipratropium/Salbutamol Cipla darf bei Kindern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist praktisch „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die zusätzliche Anwendung von Beta-Sympathomimetika, Xanthinderivaten und Kortikosteroiden kann die Wirkung von Ipratropium/Salbutamol Cipla steigern. Die gleichzeitige Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika, Kortikosteroiden, Anticholinergika und Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin) kann den Schweregrad von Nebenwirkungen verstärken. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Betablockern, z. B. Propranolol, kann es auf Grund einer entgegengesetzten pharmakodynamischen Wirkung zur Salbutamol-Komponente zu einer potentiell schwerwiegenden Abschwächung der Wirkung kommen.

Salbutamol muss bei Patienten mit Vorsicht verabreicht werden, die mit Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, da die Wirkung des Beta-2-Sympathomimetikums verstärkt werden kann.

Die Inhalation von Anästhetika, die halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Halothan, Trichlorethylen und Enfluran enthalten, kann die Empfindlichkeit für kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathomimetika erhöhen; eine sorgfältige Überwachung ist daher erforderlich. Alternativ sollte ein Absetzen von Ipratropium/Salbutamol Cipla vor einer Operation in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung mit einem Beta-2-Sympathomimetikum kann zu einer möglicherweise schwerwiegenden Hypokaliämie führen. Bei schwerer Obstruktion der Atemwege ist besondere Vorsicht geboten, da dieser Effekt durch eine gleichzeitige Therapie mit Xanthinderivaten, Diuretika und Kortikosteroiden verstärkt werden kann. Zu potentiell schwerwiegenden Arrhythmien kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und Ipratropium/Salbutamol Cipla kommen. Bei Vorliegen einer Hypokaliämie ist das Risiko für Wechselwirkungen größer. Darauf ist durch regelmäßige Kontrollen der Kaliumspiegel zu achten. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digoxin behandelt werden, zu einer erhöhten Empfindlichkeit für Arrhythmien führen.

Die Wirkung anderer anticholinergischer Substanzen kann verstärkt werden.

Die chronische gleichzeitige Anwendung von Ipratropium/Salbutamol Cipla mit anderen Anticholinergika wurde nicht untersucht. Daher wird die chronische gleichzeitige Anwendung von Ipratropium/Salbutamol Cipla mit anderen Anticholinergika nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die gemeinsame Anwendung von Ipratropiumbromid und Salbutamol bei Schwangeren vor (im frühen Stadium einer Schwangerschaft). In tierexperimentellen Studien gab es bei sehr hoher Dosierung Hinweise auf schädliche Wirkungen auf den Fötus. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ipratropium/Salbutamol Cipla sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Bei der Verordnung für Schwangere ist Vorsicht geboten (besonders im ersten Trimenon).

Salbutamol

Erfahrungen mit der Verwendung von beta-Agonisten während der frühen Schwangerschaft legen nahe, dass die normalerweise in der Inhalationstherapie verwendeten Dosen keine schädlichen Auswirkungen haben. Hohe systemische Dosen am Ende der Schwangerschaft können eine Hemmung der Uteruskontraktionen verursachen und zum Auftreten von Beta-2-spezifischen fetalen/neonatalen Reaktionen wie Tachykardie und Hypoglykämie führen. Mit Inhalationstherapie in der empfohlenen Dosierung ist das Auftreten dieser unerwünschten Nebenwirkungen am Ende der Schwangerschaft nicht zu erwarten.

Ipratropiumbromid

Es liegen keine Daten über seine Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien lassen keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen im Hinblick auf eine

Schwangerschaft erkennen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Salbutamol kann während der Stillzeit angewendet werden. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Ipratropiumbromid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften ist es nicht wahrscheinlich, dass eine erhebliche Menge in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Ipratropiumbromid/Salbutamol kann deshalb während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Ipratropium/Salbutamol Cipla zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität lassen Tierstudien keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Jedoch müssen Patienten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Ipratropium/Salbutamol Cipla unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Akkommodationsstörungen, Mydriasis und unscharfes Sehen auftreten können. Wenn die oben erwähnten Nebenwirkungen bei Patienten auftreten, sollten diese möglicherweise gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Arbeiten mit Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können den anticholinergen und Beta-2-sympathomimetischen Eigenschaften von Ipratropiumbromid/Salbutamol zugeschrieben werden. Wie jede Inhalationstherapie kann Ipratropiumbromid/Salbutamol Symptome einer lokalen Reizung verursachen. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden von Daten aus klinischen Studien und von der Arzneimittelüberwachung nach der Zulassung des Arzneimittels erhoben.

Die am häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Rachenreizungen, Husten, Mundtrockenheit, gastrointestinale Motilitätsstörungen (einschließlich Verstopfung, Durchfall und Erbrechen), Übelkeit und Schwindelgefühl.

Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle, basierend auf den MedDRA-Systemorganklassen und -Häufigkeiten, aufgeführt.

Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Symptom	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion,	Selten
	Überempfindlichkeitsreaktionen,	Selten
	Angioödem des Gesichts, der Lippen und der Zunge	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Selten
	Laktatazidose	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität	Gelegentlich
	Psychische Störungen	Selten

Systemorganklasse	Symptom	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl, Nervosität, Tremor, Vertigo Schwitzen	Gelegentlich Gelegentlich Selten
Augenerkrankungen	Akkommodationsstörungen Winkelblockglaukom*, erhöhter intraokulärer Druck*, Augenschmerzen*, Mydriasis*, Hornhautödem, verschwommenes Sehen, Bindehauthyperämie, Farbsäume	Selten Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie Herzrhythmusstörungen (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie) Myokardiale Ischämie Arrhythmien	Gelegentlich Selten Selten Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Husten, Dysphonie, Rachenreizung Bronchospasmus, Laryngospasmus, paradoxe Bronchospasmen* (d. h. inhalationsinduzierte Bronchospasmen), Halstrockenheit, Pharynxödem	Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Rachenreizung Motilitätsstörungen (z. B. Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen), Karies, Ödem des Mundes, Stomatitis, Geschmacksveränderungen	Häufig Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Hyperhidrosis, Angioödem	Gelegentlich Selten Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Muskelkrämpfe und -schwäche, Muskelkrampf	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention*	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Selten
Untersuchungen	Erhöhter systolischer Blutdruck Erniedrigter diastolischer Blutdruck	Gelegentlich Selten

* Siehe 4.4 für „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Akute Effekte einer Überdosierung von Ipratropiumbromid sind wegen der schwachen systemischen Resorption sowohl nach Inhalation als auch nach oraler Verabreichung gering ausgeprägt und vorübergehend. Anzeichen einer Überdosierung sind daher wahrscheinlich auf die Salbutamol-Komponente zurückzuführen. Die Patienten sind daher engmaschig auf potenzielle unerwünschte Wirkungen durch eine Überdosierung von Salbutamol zu überwachen.

Anzeichen einer Überdosierung von Salbutamol können sein: Angina-Pectoris ähnliche-Schmerzen, Hypertonie, Hypotonie, Verbreiterung des Pulsdrucks, Palpitationen, Hypokaliämie, Tachykardie, Arrhythmie, Brustschmerz, Tremor, Hitzegefühl, Unruhe, Übelkeit, Hyperglykämie, metabolische Azidose, psychotische Reaktionen und Schwindel. Metabolische Azidose wurde bei Überdosierung von Salbutamol auch beobachtet, inklusive Laktatazidose.

Behandlung

Die Behandlung mit Ipratropiumbromid/Salbutamol ist abzusetzen. Eine Kontrolle der Säuren, Basen und Elektrolyte ist in Betracht zu ziehen. Da als Folge einer Überdosierung von Salbutamol eine Hypokaliämie auftreten kann, müssen die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Nach einer Überdosierung von Salbutamol kann metabolische Azidose/Laktatazidose auftreten, daher kann im Falle einer Überdosierung die Überwachung auf erhöhte Serumlaktatwerte und daraus resultierende metabolische Azidose (insbesondere bei Persistenz oder Verschlechterung der Tachypnoe trotz Beseitigung anderer Symptome von Bronchospasmen wie Keuchen) indiziert sein.

Als Antidot wird bei einer Salbutamol-Überdosierung ein kardioselektiver Betablocker empfohlen; bei Patienten mit Bronchospasmen in der Anamnese sind diese Substanzen jedoch mit Vorsicht anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, inhalative Sympathomimetika, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, ATC-Code: R03AL02

Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen

Ipratropiumbromid ist ein Anticholinergikum, das als Antagonist der muskarinen Wirkung von Acetylcholin wirkt und so vagal vermittelte Reflexe hemmt. Die auf die Inhalation von Ipratropiumbromid folgende Bronchodilatation ist im Wesentlichen lokal und selektiv an der Lunge; sie ist nicht systemischer Natur.

Salbutamol ist ein Beta-2-Sympathomimetikum und wirkt an der glatten Atemwegsmuskulatur entspannend. Salbutamol entspannt alle glatten Muskeln von der Trachea bis zu den terminalen Bronchiolen und schützt vor bronchokonstriktorischem Reizen.

Ipratropium/Salbutamol Cipla wirkt durch gleichzeitige Bereitstellung von Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat sowohl auf Muscarin-Rezeptoren als auch auf Beta-2-Adrenorezeptoren in der Lunge. Dadurch wird eine bessere Bronchodilatation erreicht als durch jede der beiden Substanzen allein.

Kinder und Jugendliche

Ipratropiumbromid/Salbutamol wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ipratropium

Resorption

Basierend auf einem kumulativen Ausscheidungswert (CRE0-24 h) von etwa 3-4 % wird der Bereich der systemischen Bioverfügbarkeit von inhalierten Dosen Ipratropiumbromid auf 7 bis 9 % geschätzt.

Verteilung

Die kinetischen Parameter, die die Disposition von Ipratropiumbromid beschreiben, wurden aus den Plasmakonzentrationen nach intravenöser Verabreichung berechnet. Es wurde eine schnelle biphasische Abnahme der Plasmakonzentrationen beobachtet.

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) beträgt etwa 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Die Plasmabindung des Wirkstoffs ist gering (weniger als 20 %). Wie bei anderen quartären Ammoniumverbindungen, ist zu erwarten, dass Ipratropiumbromid die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne weiteres passiert.

Biotransformation

Ipratropium besitzt eine Gesamt-Clearance von 2,3 l/min und eine renale Clearance von 0,9 l/min. Nach Verabreichung mittels Inhalation werden ca. 87 % - 89 % der Dosis wohl hauptsächlich in der Leber durch Oxidation metabolisiert

Elimination

Nach Verabreichung mittels Inhalation werden ca. 3,2 % der Radioaktivität des Wirkstoffs, d. h. der Originalsubstanz und seiner Metaboliten, im Urin ausgeschieden. Die über den Stuhl ausgeschiedene Gesamtradioaktivität bezog sich auf diese Art der Verabreichung. Die Halbwertszeit der Radioaktivität des Wirkstoffs beträgt nach Inhalation 3,2 Stunden. Die Hauptmetaboliten im Urin binden schlecht an den Muskarinrezeptor und müssen als unwirksam eingestuft werden.

Salbutamol

Resorption

Salbutamol wird nach oraler Verabreichung per Inhalation oder über den Magen rasch und vollständig resorbiert und besitzt eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 50 %. Mittlere Salbutamol-Plasmaspitzenkonzentrationen von 492 pg/ml werden innerhalb von drei Stunden nach der Inhalation von Ipratropium/Salbutamol erreicht.

Verteilung

Die kinetischen Parameter wurden aus den Plasmakonzentrationen nach intravenöser Verabreichung berechnet. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) beträgt ca. 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Nur 8 % des Wirkstoffs wird an Plasmaproteine gebunden. In Tierstudien werden Konzentrationen in Höhe von ca. fünf Prozent der Plasmakonzentrationen im Gehirn nachgewiesen. Wahrscheinlich entspricht diese Menge der Verteilung des Wirkstoffs in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns.

Biotransformation und Elimination

Nach einer einzelnen inhalativen Verabreichung werden ca. 27 % der geschätzten, über das

Mundstück aufgenommenen Dosis unverändert im 24-Stunden-Urin ausgeschieden. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt ca. 4 Stunden mit einer mittleren Gesamt-Clearance von 480 ml/min und einer mittleren renalen Clearance von 291 ml/min.

Salbutamol wird konjugativ zu Salbutamol-4'-O-Sulfat metabolisiert. Das R(-)-Enantiomer von Salbutamol (Levosalbutamol) wird bevorzugt metabolisiert und wird daher schneller als das S(+)-Enantiomer aus dem Körper ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung war die Ausscheidung im Urin nach ca. 24 Stunden abgeschlossen. Der Großteil der Dosis wird als Originalsubstanz (64,2) und 12,0 % als Sulfat-Konjugat ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung betrugen die Urinausscheidung der unveränderten Substanz und des Sulfat- Konjugats 31,8 % bzw. 48,2 % der Dosis.

Absorptionscharakteristika der Kombination Ipratropiumbromid – Salbutamolsulfat

Die gleichzeitige Inhalation von Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat erhöht die systemische Resorption der Komponenten nicht. Die gesteigerte pharmakodynamische Wirksamkeit von Ipratropium/Salbutamol Cipla beruht auf der Kombination der lokalen Effekte in der Lunge nach Inhalation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Schwefelsäure 1N (zur pH-Einstellung),
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Nach der Entnahme aus der Folienhülle: 3 Monate

Nach dem Öffnen der Ampulle: Sofort verwenden, nicht gebrauchte Lösung verworfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Ampullen im Beutel oder Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Ampulle aus Polyethylen niedriger Dichte enthält 2,5 ml farblose Lösung für einen Vernebler.

Fünf Kunststoffampullen eingeschweißt in Dreifach-Verbundbeutel

(Polyesterfolie/Aluminiumfolie/Polyethylenfolie) und in Faltschachteln mit 10, 20, 40, 60, 80 oder 100 Ampullen verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ampullen, die teilweise benutzt, geöffnet oder beschädigt sind, müssen entsprechend den lokalen Bestimmungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60,
Box-19, 2018 Antwerpen,
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

96470.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG: 21.08.2017
GEMEINSAMES VERLÄNGERUNGSDATUM: 13.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

15.01.2024