

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COMBIPRASAL 0,5 mg / 2,5 mg Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Einzeldosisbehältnis (2,5 ml) enthält 0,5 mg Ipratropiumbromid (als Ipratropiumbromid 1 H₂O) und 2,5 mg Salbutamol (als Salbutamolsulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Klare, farblose Lösung (pH ca. 3,5, Osmolalität ca. 300 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COMBIPRASAL wird angewendet zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt:

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten und Jugendliche über 12 Jahre)

Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses drei- oder viermal täglich.

Kinder (unter 12 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von COMBIPRASAL bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von COMBIPRASAL bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Die Charakteristik der Wirkstoffabgabe wurde *in vitro* mit einem elektronischen eFlow rapid Vernebler und einem PARI LC Sprint Vernebler untersucht:

Vernebler	Tröpfchengrößen- verteilung [Mikrometer]			Wirkstoffabgabe- rate [Mikrogramm/min]	Wirkstoffabgabe, gesamt [Mikrogramm]
	D10	D50*	D90		
Elektronischer eFlow rapid Vernebler	2,5	4,7	10,4	Salbutamol: 361,2 Ipratropium: 73,6	Salbutamol: 1185,7 Ipratropium: 240,6
PARI LC Sprint Vernebler (in Verbindung mit einem PARI Boy SX Kompressor)	1,4	4,2	13,2	Salbutamol: 137,9 Ipratropium: 28,1	Salbutamol: 1031,7 Ipratropium: 206,7

* Medianer Massendurchmesser

Für Verneblersysteme, die nicht getestet wurden, liegen keine Informationen zur pulmonalen Inhalation und zum Depositionsmuster vor.

Die Verwendung eines anderen, nicht untersuchten Verneblersystems kann die Wirkstoffdeposition in der Lunge verändern. Dies wiederum kann die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels verändern und eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Hinweise zur Anwendung mit dem elektronischen eFlow rapid Vernebler:

1. Der Vernebler sollte gemäß den Anweisungen des Herstellers vorbereitet werden.
2. Ein neues Einzeldosisbehältnis sollte vorsichtig vom Streifen abgetrennt werden.
3. Die restlichen Einzeldosisbehältnisse sollten in den Beutel zurückgelegt und der Beutel durch Umknicken der Folie wieder verschlossen werden. Der Beutel sollte im Umkarton aufbewahrt werden.
4. Das Einzeldosenbehältnis senkrecht halten und durch einfaches Abdrehen der Spitze öffnen.
5. Sofern nicht anders angegeben, sollte der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses in die Verneblerkammer (Medikamentenbehälter) gedrückt werden.
6. Die Verneblerkammer schließen. Dabei sollte der Deckel so auf die Verneblerkammer gesetzt werden, dass sich die seitlichen Schlitz im Deckel über den Einkerbungen der Verneblerkammer befinden. Den Deckel unter leichtem Andrücken im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag drehen. Der Schließmechanismus funktioniert korrekt, wenn sich die Deckeldichtung bei der Drehung nach oben bewegt und bündig abschließt. Es sollte geprüft werden, ob alle Teile fest miteinander verbunden sind und ob die Verneblerkammer verschlossen ist.
7. Der Patient sollte das Handteil des Verneblers in die Hand nehmen und sich aufrecht und entspannt hinsetzen. Das Mundstück sollte zwischen die Zähne genommen und mit den Lippen umschlossen werden. Die Lippen dürfen das blaue Ausatemungsventil nicht berühren. Die ON/OFF-Taste auf der Steuerungseinheit drücken. Die einwandfreie Funktion wird durch das Aufleuchten einer grünen LED neben der ON/OFF-Taste und durch ein akustisches Signal (1 Piepton) angezeigt. Der Patient sollte angewiesen werden, möglichst langsam und tief durch das Mundstück ein- und auszuatmen.
8. Der Vernebler schaltet sich automatisch aus, sobald die Verneblerlösung aufgebraucht ist. Wenn die Inhalation erfolgreich durchgeführt wurde, erscheint ein Häkchen auf dem Display. Die restliche Lösung (ca. 1 ml kann nicht vernebelt werden und verbleibt in der Verneblerkammer) muss verworfen werden.
9. Nach Beendigung der Inhalation sollte der Stecker des Netzteils aus der Steckdose gezogen werden.

Hinweise zur Anwendung mit dem PARI LC Sprint Vernebler:

1. Der Vernebler wird mit einem PARI Boy SX Kompressor betrieben und sollte gemäß den Anweisungen des Herstellers vorbereitet werden.
2. Ein neues Einzeldosisbehältnis sollte vorsichtig vom Streifen abgetrennt werden.
3. Die restlichen Einzeldosisbehältnisse sollten in den Beutel zurückgelegt und der Beutel durch Umknicken der Folie wieder verschlossen werden. Der Beutel sollte im Umkarton aufbewahrt werden.
4. Das Einzeldosenbehältnis sollte senkrecht gehalten und durch einfaches Abdrehen der Spitze geöffnet werden.
5. Der Verschluss am Vernebleroberteil sollte geöffnet werden, indem mit dem Daumen von unten gegen den Deckel gedrückt wird.
6. Sofern nicht anders angegeben, sollte der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses in die Verneblerkammer (Kamin des Verneblers) gedrückt werden.
7. Den Deckel des Verneblers schließen bis er einrastet. Alle Teile des Verneblers müssen fest miteinander verbunden sein.
8. Der Patient sollte aufrecht und entspannt sitzen. Der Kompressor sollte eingeschaltet und das Mundstück zwischen die Zähne genommen und mit den Lippen umschlossen werden. Der Patient sollte angewiesen werden, möglichst langsam und tief durch das Mundstück einzuatmen und in seinem eigenen Rhythmus auszuatmen.

9. Die Inhalation sollte so lange durchgeführt werden, bis die Lösung in der Verneblerkammer aufgebraucht ist (erkennbar an einem veränderten Geräusch im Vernebler).
10. Der Kompressor sollte unmittelbar nach Beendigung der Inhalation ausgeschaltet werden. Im Vernebler verbliebene Lösung (etwas Lösung verbleibt auch nach der Inhalation im Vernebler) muss verworfen werden.

Für den elektronischen eFlow rapid Vernebler und den PARI LC Sprint Vernebler:

Bei der Reinigung des Verneblers sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten. Es ist wichtig, dass der Vernebler immer sauber gehalten wird.

Vor der Inhalation sollte die Gebrauchsanweisung des Verneblersystems mit den Hinweisen zur Anwendung des Verneblers vollständig durchgelesen werden.

Da die Einzeldosisbehälter keine Konservierungsstoffe enthalten, ist es wichtig, dass der Inhalt sofort nach dem Öffnen verwendet wird und für jede Anwendung ein frisches Einzeldosisbehälter verwendet wird, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden. Teilweise verwendete, geöffnete oder beschädigte Einzeldosisbehälter müssen verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie oder Tachyarrhythmie.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Atropin oder seine Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls es nötig ist, eine höhere als die empfohlene Dosis anzuwenden, um die Symptome der Bronchokonstriktion (oder des Bronchospasmus) zu kontrollieren, muss der Behandlungsplan des Patienten neu bewertet werden.

Dyspnoe

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

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung können Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auftreten. So wurden in seltenen Fällen Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, oropharyngeale Ödeme und Anaphylaxie beobachtet.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen mit rascher Zunahme von Keuchen und Atemnot nach der Verabreichung auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell-wirksamen inhalativen Bronchodilatator an und sollte unverzüglich behandelt werden. COMBIPRASAL sollte sofort abgesetzt werden. Der Patient sollte untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Augenkomplikationen

In seltenen Fällen wurde über Komplikationen mit den Augen berichtet, wenn Ipratropiumbromid-Aerosol, entweder allein oder in Kombination mit einem Beta-2-Sympathomimetikum, versehentlich in das Auge gesprüht wurde. Daher müssen die Patienten in die korrekte Anwendung von COMBIPRASAL mit ihrem Vernebler eingewiesen und darauf hingewiesen werden, dass weder die Lösung noch der Sprühnebel in das Auge gelangen darf. Damit das Arzneimittel nicht versehentlich in das Auge gelangt, sollte der Sprühnebel vorzugsweise über ein Mundstück statt mit einer Gesichtsmaske eingeatmet werden.

Derartige Augenkomplikationen können Mydriasis, verschwommenes Sehen, erhöhten Augeninnendruck, Augenschmerzen und Engwinkelglaukom (einschließlich akutes Engwinkelglaukom) umfassen. Insbesondere Patienten mit Glaukomrisiko müssen auf die Notwendigkeit eines Augenschutzes hingewiesen werden. Bei empfindlichen Patienten eignet sich eine Antiglaukomtherapie zur Prävention eines akuten Engwinkelglaukoms.

Augenschmerzen oder Augenbeschwerden, verschwommenes Sehen, visuelle Halos oder Farbbilder in Verbindung mit roten Augen aufgrund konjunktivaler Kongestion oder eines Hornhautödems können Anzeichen eines akuten Engwinkelglaukoms sein. Bei Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome sollte eine Behandlung mit miotischen Augentropfen begonnen werden und der Patient sollte unverzüglich einen Facharzt aufsuchen.

Systemische Effekte

In den folgenden Fällen darf COMBIPRASAL nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Bewertung angewendet werden: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, frischer Myokardinfarkt und/oder schwere organische Herz- oder Gefäßerkrankungen, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostatahypertrophie, Blasenhalsostruktion und Risiko eines Engwinkelglaukoms.

Kardiovaskuläre Effekte

Bei sympathomimetischen Arzneimitteln, einschließlich Salbutamol-haltigen Arzneimitteln, können kardiovaskuläre Effekte auftreten. Aus Daten nach Markteinführung und veröffentlichter Literatur gibt es einige Hinweise auf ein seltenes Auftreten von Myokardischämien in Verbindung mit Salbutamol. Patienten mit einer schweren kardialen Grunderkrankung (z. B. ischämische Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz), die Salbutamol zur Behandlung von Atemwegserkrankungen erhalten, müssen darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie Schmerzen in der Brust oder andere Symptome einer Verschlechterung der Herzkrankheit bei sich wahrnehmen. Die Bewertung von Symptomen wie Atemnot und Schmerzen in der Brust sollte mit Vorsicht erfolgen, da diese entweder respiratorischen oder kardialen Ursprungs sein können.

Hypokaliämie

Die Therapie mit Beta-2-Agonisten kann zu einer potenziell schwerwiegenden Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist bei schwerer Obstruktion der Atemwege empfohlen, da diese Wirkung durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digoxin behandelt werden, zu einer erhöhten Empfindlichkeit für Arrhythmien führen. Darüber hinaus kann eine Hypoxie die Auswirkungen einer Hypokaliämie auf den Herzrhythmus verstärken. In solchen Situationen wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen

Patienten mit zystischer Fibrose sind anfälliger für gastrointestinale Motilitätsstörungen, daher sollte Ipratropiumbromid, wie auch andere Anticholinergika, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Laktatazidose

Laktatazidose wurde in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen einer intravenösen und vernebelten kurzwirksamen Beta-Agonist-Therapie berichtet, hauptsächlich bei Patienten, die wegen akuter Exazerbation von Bronchospasmen bei schwerem Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Eine Erhöhung der Laktatspiegel kann zu Dyspnoe und kompensatorischer Hyperventilation führen, die als Zeichen eines fehlenden Behandlungserfolges einer Asthma-Behandlung fehlinterpretiert werden könnten und so zu einer unangemessenen Intensivierung der kurzwirksamen Beta-Agonisten Behandlung führen können. Es wird daher empfohlen, dass die Patienten auf die Entwicklung von erhöhtem Serumlaktat und der daraus folgenden metabolischen Azidose überwacht werden.

Beeinträchtigung von Labortests oder anderen diagnostischen Maßnahmen

Die Anwendung von COMBIPRASAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche

COMBIPRASAL sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Karies

Es wurde über Karies in Verbindung mit der Anwendung von Salbutamol berichtet. Daher wird empfohlen, insbesondere bei Kindern, auf die richtige Mundhygiene zu achten und regelmäßige zahnärztliche Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die chronische gleichzeitige Anwendung von COMBIPRASAL mit anderen Anticholinergika wurde nicht untersucht. Daher wird die chronische gleichzeitige Anwendung von COMBIPRASAL mit anderen Anticholinergika nicht empfohlen.

Die Wirkung anderer anticholinergischer Arzneimittel kann verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von zusätzlichen Beta-Agonisten, Kortikosteroiden, Anticholinergika und Xanthinderivaten kann die Wirkung von COMBIPRASAL auf die Lungenfunktion verstärken und den Schweregrad von Nebenwirkungen erhöhen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betablockern kann es aufgrund einer gegensätzlichen pharmakodynamischen Wechselwirkung zur Salbutamol-Komponente zu einer potenziell schwerwiegenden Verringerung der Wirkung kommen.

Beta-adrenerge Substanzen sollten bei Patienten, die mit MAO-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkung der beta-adrenergen Agonisten verstärkt werden kann.

Inhalationsnarkotika, die halogenierte Kohlenwasserstoffe enthalten, wie Halothan, Trichlorethylen und Enfluran, können die Prädisposition für kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Beta-2-Agonisten erhöhen. Diese Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden.

Alternativ sollte ein Absetzen von COMBIPRASAL vor Operationen in Betracht gezogen werden.

Die Therapie mit Beta-2-Agonisten kann zu einer potenziell schwerwiegenden Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist bei schwerer Obstruktion der Atemwege empfohlen, da diese Wirkung durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Diuretika und Steroiden verstärkt werden kann.

Potenziell schwerwiegende Arrhythmien können bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und COMBIPRASAL auftreten. Das Wechselwirkungsrisiko ist bei Vorliegen einer Hypokaliämie erhöht und sollte regelmäßig überwacht werden. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digoxin behandelt werden, zu einer erhöhten Empfindlichkeit für Arrhythmien führen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die gleichzeitige Anwendung von Ipratropiumbromid und Salbutamol bei Schwangeren (in frühen Stadien der Schwangerschaft). In tierexperimentellen Studien gab es bei sehr hohen Dosierungen Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf den Fötus. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. COMBIPRASAL darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung für Schwangere (insbesondere im ersten Trimester). Am Ende der Schwangerschaft sollte die hemmende Wirkung von COMBIPRASAL auf die Uteruskontraktion berücksichtigt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ipratropiumbromid in die Muttermilch übergeht. Salbutamol geht in die Muttermilch über. Es gibt nur ungenügende/begrenzte Informationen darüber, ob COMBIPRASAL beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen

fortzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit COMBIPRASAL fortzuführen/zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen von COMBIPRASAL für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von COMBIPRASAL auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt.

Tierstudien, die auf konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität basieren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen wie Schwindel, Akkommodationsstörungen, Mydriasis und verschwommenes Sehen während der Behandlung mit COMBIPRASAL auftreten können. Wenn bei dem Patienten die oben genannten Nebenwirkungen auftreten, sollte er potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können den anticholinergen und beta-2-sympathomimetischen Eigenschaften des Arzneimittels zugeordnet werden. Wie bei jeder Inhalationstherapie können auch bei COMBIPRASAL Symptome lokaler Reizungen auftreten. Die Nebenwirkungen wurden anhand von Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung von Verneblerlösungen, die Ipratropiumbromid und Salbutamol in Kombination enthalten, ermittelt. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Irritationen im Rachenbereich, Husten, trockener Mund, gastrointestinale Motilitätsstörungen (einschließlich Verstopfung, Durchfall und Erbrechen), Übelkeit und Schwindel.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen gemäß den MedDRA Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

sehr häufig	($\geq 1/10$)
häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
sehr selten	($< 1/10.000$)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden basierend auf klinischen Studien mit 3488 Patienten berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Symptom
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit, Angioödem des Gesichts, der Lippen und der Zunge
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokaliämie
	Nicht bekannt	Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität
	Selten	Psychische Störung
Erkrankungen des	Gelegentlich	Kopfschmerzen,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Symptom
Nervensystems		Schwindel, Tremor
Augenerkrankungen	Selten	Akkommodationsstörungen, Hornhautödem, Glaukom ⁽¹⁾ , Augenschmerzen ⁽¹⁾ , Mydriasis ⁽¹⁾ , Verschwommenes Sehen, Hyperämie der Bindehaut, Erhöhter Augeninnendruck ⁽¹⁾ , Visuelle Halos
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Tachykardie
	Selten	Arrhythmien, Vorhofflimmern, Supraventrikuläre Tachykardie, Myokardiale Ischämien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten, Dysphonie, Irritationen im Rachenbereich
	Selten	Bronchospasmus, Laryngospasmus, Paradoxe Bronchospasmus ⁽²⁾ , Trockener Rachen, Pharyngoödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Übelkeit
	Selten	Gastrointestinale Motilitätsstörungen, z. B.: Durchfall, Verstopfung, Erbrechen; Mundödeme, Stomatitis
	Nicht bekannt	Karies
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautreaktionen
	Selten	Hyperhidrose, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Harnretention ⁽³⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Asthenie
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhter systolischer Blutdruck
	Selten	Erniedrigter diastolischer Blutdruck

⁽¹⁾ Augenkomplikationen wurden berichtet, wenn Ipratropiumbromid-Aerosol, allein oder in Kombination mit einem adrenergen Beta-2-Agonisten, mit den Augen in Kontakt gekommen war - siehe Abschnitt 4.4.

- ⁽²⁾ wie bei anderen Inhalationstherapien können paradoxe Bronchospasmen mit rascher Zunahme von Keuchen und Atemnot nach der Verabreichung auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell-wirksamen inhalativen Bronchodilatator an und sollte unverzüglich behandelt werden. COMBIPRASAL sollte sofort abgesetzt werden. Der Patient sollte untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet werden - siehe Abschnitt 4.4.
- ⁽³⁾ die Gefahr einer Harnretention kann bei Patienten mit bereits bestehender Verengung der Harnwege erhöht sein.

Selten wurden auch die folgenden weiteren Nebenwirkungen für Verneblerlösungen, die Ipratropiumbromid und Salbutamol enthalten, berichtet: Unruhe, Hyperaktivität bei Kindern, Angstzustände, Depression, Extrasystolen, Atemnot.

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

Aufgrund der schwachen systemischen Resorption sowohl nach Inhalation als auch nach oraler Verabreichung sind akute Effekte einer Überdosierung mit Ipratropiumbromid (wie Mundtrockenheit, visuelle Akkommodationsstörungen) mild und vorübergehend.

Die Auswirkungen einer Überdosierung hängen daher wahrscheinlich mit der Salbutamolkomponente zusammen.

Manifestationen einer Überdosierung mit Salbutamol können Tachykardie, pectanginöse Schmerzen, Bluthochdruck, Palpitationen, Tremor, Hypokaliämie, Hypotonie, veränderter Pulsdruck, Arrhythmien, Flush, Brustschmerzen, Unruhe und Schwindel umfassen.

Metabolische Azidose wurde auch bei Überdosierung von Salbutamol beobachtet, einschließlich Laktatazidose, von der in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen sowie Überdosierungen bei kurzwirksamen Beta-Agonisten-Therapie berichtet wurde. Daher kann bei Überdosierung eine Überwachung auf erhöhtes Serumlaktat und eine daraus folgende metabolische Azidose angezeigt sein (insbesondere wenn eine Persistenz oder Verschlechterung der Tachypnoe auftritt trotz des Verschwindens anderer Anzeichen von Bronchospasmus wie zum Beispiel Keuchen).

Die Patienten sollten daher engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen einer Salbutamol-Überdosierung überwacht werden.

Behandlung

Die Behandlung mit COMBIPRASAL muss beendet werden. Eine Überwachung des Säure-Basen-Status und der Elektrolytkonzentration sollte in Betracht gezogen werden.

Das Antidot der Wahl bei einer Salbutamol-Überdosierung sind kardioselektive Betablocker; bei Patienten mit Bronchospasmen in der Anamnese sind diese Substanzen jedoch mit Vorsicht anzuwenden.

Da als Folge einer Überdosierung mit Salbutamol eine Hypokaliämie auftreten kann, müssen die Serumkaliumspiegel überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika,
ATC-Code: R03AL02

Wirkungsweise und Pharmakodynamik

Ipratropiumbromid ist ein Anticholinergikum, das als Antagonist der muscarinen Wirkung von Acetylcholin vagal geleitete Reflexe hemmt. Die auf die Inhalation von Ipratropiumbromid folgende Bronchodilatation ist hauptsächlich lokal und lungenspezifisch und nicht systemischer Natur.

Salbutamol ist ein Beta-2-Sympathomimetikum und wirkt spasmolytisch auf die glatte Muskulatur der Atemwege. Salbutamol entspannt alle glatten Muskeln von der Trachea bis zu den terminalen Bronchiolen und schützt vor bronchokonstriktorischem Reizen.

COMBIPRASAL stellt gleichzeitig Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat bereit und wirkt somit sowohl auf die Muscarin-Rezeptoren als auch auf die Beta-2-Adrenozeptoren in der Lunge. Dies führt zu einer höheren Bronchodilatation als durch die beiden einzelnen Substanzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorptionscharakteristik der Kombination Ipratropiumbromid – Salbutamolsulfat

Die gleichzeitige Vernebelung von Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat potenziert die systemische Resorption der beiden Komponenten nicht. Die erhöhte pharmakodynamische Wirkung von COMBIPRASAL beruht auf der kombinierten lokalen Wirkung der beiden Substanzen auf die Lunge.

Ipratropium

Resorption

Basierend auf einem kumulativen Ausscheidungswert von etwa 3 – 4 % wird der Umfang der gesamten systemischen Bioverfügbarkeit bei inhalierten Ipratropiumbromid-Dosen auf 7 bis 9 % geschätzt.

Verteilung

Die kinetischen Parameter zur Beschreibung der Verteilung von Ipratropiumbromid wurden aus Plasmakonzentrationen nach i.v. Gabe berechnet. Es wird eine schnelle zweiphasige Abnahme der Plasmaspiegel beobachtet.

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) beträgt ca. 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Der Wirkstoff ist geringfügig (weniger als 20 %) an Plasmaproteine gebunden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Ipratropiumbromid, wie jede andere quartäre Ammoniumverbindung, leicht die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Biotransformation

Ipratropium hat eine Gesamt-Clearance von 2,3 l/min und eine renale Clearance von 0,9 l/min. Nach inhalativer Anwendung werden ca. 87 - 89 % der Dosis, vermutlich hauptsächlich in der Leber, durch Oxidation metabolisiert.

Elimination

Nach inhalativer Anwendung werden etwa 3,2 % der wirkstoffbezogenen Radioaktivität, d. h. der Ausgangssubstanz und der Metaboliten, renal ausgeschieden. Für diese Art der Anwendung betrug die Gesamtradioaktivität, die über die Faeces ausgeschieden wurde, 69,4 %. Die Eliminationshalbwertszeit der wirkstoffbezogenen Radioaktivität nach Inhalation beträgt 3,6 Stunden. Die Hauptmetaboliten im Urin weisen eine geringe Affinität zu den Muscarin-Rezeptoren auf und müssen als unwirksam angesehen werden.

Salbutamol

Resorption

Salbutamol wird nach oraler Anwendung entweder über die Atemwege oder den Magen rasch und vollständig resorbiert und besitzt eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 50 %. Durchschnittliche Salbutamol-Spitzenplasmaspiegel von 492 pg/ml treten innerhalb von drei Stunden nach Inhalation von COMBIPRASAL auf.

Verteilung

Die kinetischen Parameter wurden aus Plasmakonzentrationen nach i.v. Gabe berechnet. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) beträgt ca. 156 l ($\approx 2,5$ l/kg). Nur 8 % des Wirkstoffes ist an Plasmaproteine gebunden. In nichtklinischen Studien werden Konzentrationen von etwa 5 % des Plasmaspiegels von Salbutamol im Gehirn gefunden. Diese Menge repräsentiert jedoch wahrscheinlich die Verteilung der Substanz im extrazellulären Wasser des Gehirns.

Biotransformation

Salbutamol wird konjugativ zu Salbutamol 4'-O-Sulfat metabolisiert. Das R(-)-Enantiomer von Salbutamol (Levosalbutamol) wird bevorzugt metabolisiert und daher vom Körper schneller ausgeschieden als das S(+)-Enantiomer.

Elimination

Nach einer einmaligen Inhalation werden etwa 27 % der geschätzten Mundstückdosis unverändert mit dem 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.

Nach intravenöser Applikation war die renale Ausscheidung nach etwa 24 Stunden abgeschlossen. Ein Großteil der Dosis wurde als Ausgangssubstanz (64,2 %) ausgeschieden und 12,0 % wurden als konjugiertes Sulfat ausgeschieden. Nach oraler Gabe betrug die renale Ausscheidung für die unveränderte Substanz und das konjugierte Sulfat 31,8 % bzw. 48,2 % der Ausgangsdosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, zum kanzerogenen Potenzial 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 (10%) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Vernebler gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Verdunstung zu schützen.

Nur klare, farblose Lösung verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

COMBIPRASAL ist in Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) abgefüllt.

Ein Einzeldosisbehältnis enthält 2,5 ml Lösung.

Ein Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen ist in einem aluminiumbeschichteten Beutel abgepackt.

COMBIPRASAL ist in Packungen mit je 10, 20, 50, 60, 100 oder 150 Einzeldosisbehältnissen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur einmaligen Anwendung. Nach Anbruch des Einzeldosisbehältnisses sofort zu verwenden.

Nach der ersten Anwendung sofort zu werfen.

Teilweise verwendete, geöffnete oder beschädigte Einzeldosisbehältnisse sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Penta Arzneimittel GmbH
Werksstraße 3
92551 Stulln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

88376.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig