

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipratropiumbromid 125 Mikrogramm/1 ml Stulln, Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung für einen Vernebler enthält 125 Mikrogramm (= 0,125 mg) wasserfreies Ipratropiumbromid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 3,0–4,0 und einer Osmolalität von 270–330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei

- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).
- leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale im Erwachsenen- und Kindesalter als Ergänzung zu β_2 -Mimetika im akuten Asthmaanfall.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Inhalation mit einem Vernebler

Diese Lösung ist gebrauchsfertig, d. h. eine Verdünnung ist nicht erforderlich. Die Lösung in den Einzeldosisbehältnissen ist ausschließlich zum Inhalieren mit geeigneten Inhalationsgeräten bestimmt und darf nicht eingenommen oder parenteral angewendet werden. Die Anwendung sollte möglichst im Sitzen oder Stehen erfolgen. Erläuterung zur Handhabung siehe unter Art der Anwendung.

Ipratropiumbromid Stulln sollte verwendet werden, wenn die optimale Dosis dem gesamten Inhalt eines 2 ml Einzeldosisbehältnisses (250 Mikrogramm Ipratropiumbromid) entspricht.

Dosierung

Die Dosierung sollte den persönlichen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Zur Akutbehandlung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die inhalative Einzeldosis liegt bei 250 Mikrogramm Ipratropiumbromid (entsprechend 1 Einzeldosisbehältnis).

Zur Behandlung akuter Bronchospasmen können wiederholte Gaben bis zur Besserung der Atemnot verabreicht werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Dosen muss vom Arzt festgelegt werden.

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Die inhalative Einzeldosis liegt bei 250 Mikrogramm Ipratropiumbromid (entsprechend 1 Einzeldosisbehältnis). Zur Behandlung akuter Bronchospasmen können wiederholte Gaben bis zur Besserung der Atemnot verabreicht werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Dosen muss vom Arzt festgelegt werden.

Kinder unter 6 Jahren

Da für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern nur begrenzte Informationen vorliegen, sollte die folgende Dosierung nur unter regelmäßiger medizinischer Überwachung gegeben werden:

Die inhalative Einzeldosis liegt bei 250 Mikrogramm Ipratropiumbromid (entsprechend 1 Einzeldosisbehältnis).

Zur Behandlung akuter Bronchospasmen können wiederholte Gaben bis zur Besserung der Atemnot verabreicht werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Dosen muss vom Arzt festgelegt werden.

Zur Dauerbehandlung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

1 Einzeldosisbehältnis 3-4 mal täglich.

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Da für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern nur begrenzte Informationen vorliegen, sollte die folgende Dosierung nur unter regelmäßiger medizinischer Überwachung gegeben werden:

1 Einzeldosisbehältnis 3-4 mal täglich.

Hinweis

Die empfohlene Tagesdosis darf weder in der Akut- noch in der Erhaltungstherapie überschritten werden. Tagesdosen von mehr als 2 mg (8 Einzeldosisbehältnisse) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre und von mehr als 1 mg (4 Einzeldosisbehältnisse) bei Kindern unter 12 Jahren sollten nur unter regelmäßiger medizinischer Überwachung angewendet werden.

Wichtiger Hinweis

Der Patient sollte während der Behandlung medizinisch überwacht werden. Kommt es trotz der verordneten Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie ggf. unter Hinzuziehung anderer Arzneimittel (Kortikoide, β_2 -Sympathikomimetika, Theophyllin) neu festzulegen.

Im Fall einer akuten oder sich rasch verschlechternden Dyspnoe (Atemnot) ist sofort ein Arzt aufzusuchen.

Art der Anwendung

Ipratropiumbromid Stulln kann mit Düsen-, Ultraschall- oder Kompressorverneblern verabreicht werden (die optimale Fließgeschwindigkeit beträgt 6–8 Liter pro Minute). Die abgegebenen Dosen können je nach Verneblersystem unterschiedlich sein.

Die Lösung in den Einzeldosisbehältnissen ist gebrauchsfertig, d. h. eine Verdünnung ist nicht erforderlich. Die Lösung kann sowohl unverdünnt, als auch verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung inhaliert werden. Die Menge an physiologischer Kochsalzlösung hängt vom Vernebler ab. Ipratropiumbromid Stulln ist ausschließlich zum Inhalieren bestimmt und darf nicht eingenommen oder parenteral angewendet werden.

Wenn die erforderliche Menge für eine Einzeldosis der Abfüllgröße von Ipratropium Stulln entspricht, kann jeweils der gesamte Inhalt des entsprechenden Einzeldosisbehältnisses inhaliert werden. Vorgehensweise:

1. Bereiten Sie den Vernebler entsprechend der Bedienungsanleitung gebrauchsfertig vor.
2. Entnehmen Sie den 5-er Streifen bestehend aus 5 Einzeldosisbehältnissen durch Aufreißen des Aluminiumbeutels.
3. Trennen Sie ein Einzeldosisbehältnis vom Einzeldosisbehältnisstreifen ab (Abbildung 1).
4. Öffnen Sie das Einzeldosisbehältnis durch Abdrehen des Verschlusses (Abbildung 2).
5. Befüllen Sie den Behälter des Verneblers (Abbildung 3).
6. Geben Sie gegebenenfalls physiologische Kochsalzlösung zu (geräteabhängig).
7. Setzen Sie den Vernebler entsprechend der Bedienungsanleitung wieder zusammen. Die Inhalation einer ganzen Dosis dauert für gewöhnlich zwischen 5 und 15 Minuten.
8. Verwerfen Sie nach der Anwendung die restliche Flüssigkeit im Behälter und reinigen Sie den Vernebler entsprechend der Bedienungsanleitung.

Da Ipratropiumbromid Stullen keine Konservierungsstoffe enthält, ist es wichtig, dass der Inhalt sofort nach dem Öffnen verbraucht und für jede Anwendung ein neues Einzeldosisbehältnis benutzt wird, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden. Offene oder beschädigte Einzeldosisbehältnisse müssen entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Lösung oder der Inhalationsnebel nicht in die Augen gelangt. Die vernebelte Lösung sollte durch ein Mundstück inhaliert werden. Wenn kein Mundstück verfügbar ist und eine Verneblungsmaske verwendet wird, muss auf deren korrekten Sitz geachtet werden. Patienten mit Neigung zu Glaukom sollen besonders darauf achten, dass ihre Augen während der Inhalation geschützt sind.

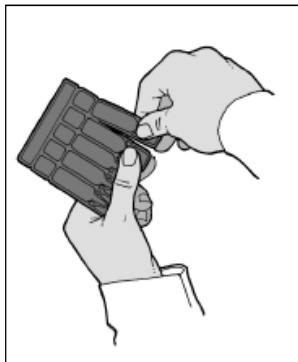


Abbildung 1

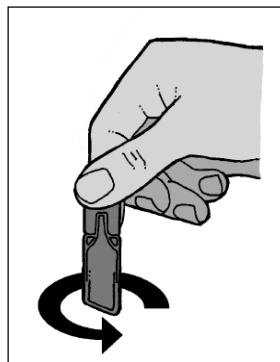


Abbildung 2

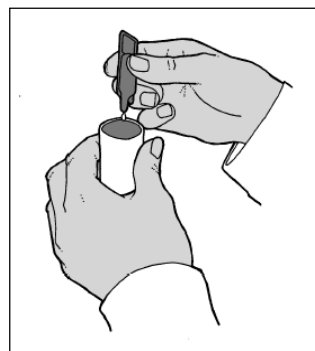


Abbildung 3

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ipratropiumbromid, Atropin oder Atropinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ipratropium sollte nicht für die Initialtherapie von akuten bronchospastischen Ereignissen verwendet werden, wenn ein schnelles Ansprechen erforderlich ist.

Wenn zur Kontrolle der Symptome einer Bronchokonstriktion (oder eines Bronchospasmus) höhere Dosen als die empfohlenen gegeben werden müssen, sollte der Therapieplan des Patienten überprüft werden.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen ist Vorsicht geboten.

Anwendung bei Kindern

Siehe Abschnitt 4.2.

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung von Ipratropiumbromid Stulln können plötzliche allergische Reaktionen, z. B. vereinzelte Fälle von Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus und oropharyngeales Ödem auftreten.

Paradoxe Bronchospasmus

Verschlimmert sich die Atemnot während der Inhalation akut (paradoxe Bronchospastik), so muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und der Behandlungsplan überprüft werden.

Ophthalmologische Komplikationen

Bei Patienten mit einer Prädisposition für ein Engwinkelglaukom oder bei bestehendem Engwinkelglaukom sind Anticholinergika mit Vorsicht anzuwenden.

In seltenen Fällen wurde über ophthalmologische Komplikationen (z. B. Mydriasis, Anstieg des Augeninnendrucks, Engwinkelglaukom und Augenschmerzen) berichtet, wenn Ipratropiumbromid als Aerosol alleine oder zusammen mit einem β_2 -Sympathomimetikum in die Augen geriet.

Schmerzen in den Augen oder Schmerzhaftigkeit der Augen, unscharfes Sehen, die Wahrnehmung farbiger Ringe oder Abbilder in Kombination mit geröteten Augen durch Konjunktivitis oder Hornhautkongestion können Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms sein. Wenn eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, muss unverzüglich eine Behandlung mit pupillenverengenden Augentropfen begonnen und fachärztlicher Rat eingeholt werden.

Die Patienten sollten daher klare Anweisungen für die korrekte Anwendung von Ipratropiumbromid Stulln erhalten. Es muss darauf geachtet werden, dass die Flüssigkeit oder der Sprühnebel nicht in die Augen gelangt. Die Anwendung der Inhalationsflüssigkeit durch ein Mundstück wird empfohlen. Falls kein Mundstück vorhanden ist und eine Verneblermaske benutzt wird, sollte diese richtig sitzen. Insbesondere Patienten mit einem erhöhten Glaukom-Risiko sollten angewiesen werden, ihre Augen zu schützen.

Wirkung auf Nieren und Harnwege

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. Prostatahyperplasie oder Blasenobstruktion) ist der Nutzen einer Ipratropiumbromidbehandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Verstärkung der Harnretention abzuwägen.

Störungen der gastrointestinalen Motilität

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Ipratropiumbromid Stulln bei Patienten mit Darmobstruktion angewendet wird.

Bei Patienten mit zystischer Fibrose besteht möglicherweise eine erhöhte Neigung zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die chronische Anwendung von Ipratropiumbromid Stulln zusammen mit anderen anticholinergen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

β_2 -Sympathomimetika und Xanthinderivate (z. B. Theophyllin) können die bronchodilatatorischen Eigenschaften von Ipratropiumbromid erhöhen.

Nebenwirkungen anderer Anticholinergika könnten verstärkt werden.

Das Risiko eines akuten Glaukomanfalls bei Patienten mit Engwinkelglaukom kann erhöht sein, wenn Ipratropiumbromid Aerosol und β_2 -Agonisten zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ipratropiumbromid Stulln darf NICHT zusammen mit anderen Lösungen für einen Vernebler im selben Vernebler angewendet werden (siehe Abschnitt 6.2.).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Ipratropiumbromid liegen keine klinischen Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ipratropiumbromid Stulln sollte daher nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Ipratropiumbromid beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass ein großer Anteil in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Anwendung von Ipratropiumbromid Stulln in der Stillzeit ist zulässig, jedoch sollte Ipratropiumbromid 125 Mikrogramm/1 ml Stulln, bei stillenden Müttern mit Vorsicht gegeben werden.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Ipratropiumbromid nicht vor. Nichtklinische Studien mit Ipratropiumbromid zeigten keine unerwünschte Wirkung auf die Fertilität (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 auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Ipratropiumbromid hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte der Patient jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit Ipratropiumbromid Stulln unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Akkomodationsstörungen, Mydriasis und unscharfes Sehen auftreten können. Deshalb sollten Kraftfahrzeuge oder Maschinen mit Vorsicht bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimitteln kann Ipratropiumbromid Nebenwirkungen haben.

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können auf die anticholinergen Eigenschaften von Ipratropiumbromid zurückgeführt werden.

Angaben zu häufig auftretenden Nebenwirkungen

Wie bei allen Inhalationstherapien können auch unter Ipratropiumbromid Anzeichen von örtlichen Rachenreizungen auftreten.

In klinischen Prüfungen mit Ipratropiumbromid waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Rachenreizungen, Husten, Mundtrockenheit, gastrointestinale Motilitätsstörungen (einschließlich Verstopfung, Durchfall und Erbrechen), Übelkeit und Schwindel.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen und der Arzneimittelüberwachung der Anwendung nach der Zulassung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen sind in nachstehender Tabelle aufgelistet, geordnet nach Organsystem und Häufigkeit gemäß der MedDRA-Definition.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Symptome
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit, Angioödem der Zunge, der Lippen und des Gesichts
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Glaukom, verschwommenes Sehen, Mydriasis, Anstieg des Augeninnendrucks ggf. mit Augenschmerzen, Sehen von Regenbogenfarben (-ringen), Bindehauthyperämie und Hornhautödem
	Selten	Akkomodationsstörungen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie, Palpitationen
	Selten	Atriale Fibrillationen (Vorhofflimmern)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Rachenreizungen
	Gelegentlich	Laryngospasmus, (paradoxe) Bronchospasmus, Rachenödem, trockener Rachen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mundtrockenheit, Geschmacksstörung, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Übelkeit
	Gelegentlich	Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen, Stomatitis, Mundödem
	Sehr selten	Darmobstruktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag, Pruritus, Angioödem
	Selten	Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Allergische Reaktionen

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

Nach Überdosierung sind keine spezifischen Symptome beobachtet worden. In Anbetracht der großen therapeutischen Breite und der lokalen Anwendung sind bei einer Überdosierung von Ipratropiumbromid keine schwerwiegenden anticholinergen Symptome zu erwarten. Geringfügige systemische Manifestationen einer anticholinergen Wirkung wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen und Tachykardie können auftreten. Eine schwere Überdosierung ist durch Intoxikationssymptome gekennzeichnet, die jenen von Atropin ähneln, wie Tachykardie, Tachypnoe, hohes Fieber und ZNS-Effekte wie Unruhe, Verwirrtheit und Halluzinationen. Diese Symptome sollten symptomatisch behandelt werden. Bei unzulänglicher Atmung ist eine künstliche Beatmung erforderlich. Die Gabe von Physostigmin ist für gewöhnlich nicht empfehlenswert, da kardiotoxische Effekte und Konvulsionen verursacht werden können. Eine Anwendung darf nur erfolgen, wenn eine EKG-Überwachung durchgeführt wird und eine Beatmungsmöglichkeit zur Verfügung steht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Anticholinergika.

ATC-Code: R03BB01

Wirkmechanismus

Ipratropiumbromid ist eine quaternäre Ammoniumverbindung mit anticholinergen (parasympatholytischen) Eigenschaften. Nichtklinische Studien zeigen eine Hemmung der vagal vermittelten Reize durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin, dem vom Nervus Vagus freigesetzten Transmitter. Anticholinergika verhindern die Zunahme der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration, die durch Interaktion von Acetylcholin mit dem Muscarinrezeptor auf der glatten Bronchialmuskulatur verursacht wird. Die Freisetzung von Ca^{++} wird durch das Second Messenger System vermittelt, das aus IP3 (Inositoltriphosphat) und DAG (Diacylglycerol) besteht.

Die Erweiterung der Bronchien nach der Inhalation von Ipratropiumbromid ist ein ortsgebundener und lokaler und kein systemischer Effekt.

In einer kontrollierten 90-tägigen Studie an Patienten mit Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronische Bronchitis und Emphysem) verbesserte sich die Lungenfunktion innerhalb von 15 Minuten beträchtlich (Anstieg von FEV1 und FEF_{25-75%} um mindestens 15 %); Spitzenwerte wurden innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht, die Wirkung hielt bis zu maximal 6 Stunden an.

Aufgrund der Ergebnisse präklinischer und klinischer Studien scheint Ipratropiumbromid keine Wirkung auf die Schleimhautsekretion, die mukoziliäre Clearance oder den Gasaustausch auszuüben.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Ipratropiumbromid auf akuten Bronchospasmus bei Asthma wurde in Studien mit Erwachsenen und Kindern ≥ 6 Jahren beobachtet. In den meisten dieser Studien wurde Ipratropiumbromid in Kombination mit inhalativen β_2 -Sympathomimetika gegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die therapeutische Wirksamkeit von Ipratropiumbromid wird durch lokale Wirkung auf die Atemwege hervorgerufen. Die zeitliche Abfolge der Bronchodilatation und systemischen Pharmakokinetik verläuft nicht parallel.

Nach der Inhalation erfolgt in der Regel eine Deposition von 10-30 % der Dosis in der Lunge, je nach Formulierung und Inhalationstechnik. Der Großteil der Dosis wird geschluckt und über den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden.

Der über die Lunge aufgenommene Dosisanteil geht schnell in den Blutkreislauf über (innerhalb von Minuten).

Die kumulative renale Exkretion (0-24 Std.) der Ausgangssubstanz liegt bei ca. 46 % bei einer intravenös verabreichten Dosis, unter 1 % bei einer oralen Dosis und bei ca. 3-13 % bei einer inhalierten Dosis. Auf Grundlage dieser Daten wird die gesamte systemische Bioverfügbarkeit oraler und inhalierten Dosen von Ipratropiumbromid auf 2 % und 7-28 % geschätzt.

Unter Berücksichtigung dieser Daten tragen geschluckte Dosisanteile von Ipratropiumbromid nicht erheblich zur systemischen Exposition bei.

Verteilung

Die kinetischen Parameter der Disposition von Ipratropium wurden aus Plasmakonzentrationen nach intravenöser Verabreichung errechnet. Eine schnelle biphasische Abnahme der Plasmakonzentrationen wurde beobachtet. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) beträgt ca. 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Der Wirkstoff bindet minimal (unter 20 %) an Plasmaproteine. Nichtklinische Daten deuten darauf hin, dass das quartäre Amin Ipratropium die Plazenta- und Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet.

Biotransformation

Nach intravenöser Verabreichung werden ca. 60 % der Dosis metabolisiert, hauptsächlich durch Konjugation (40 %), wobei nach Inhalation ungefähr 77 % der systemisch verfügbaren Dosis metabolisiert werden, (41 % durch Esterhydrolyse und 36 % durch Konjugation).

Die bekannten Metabolite, die durch Hydrolyse, Dehydratisierung oder Eliminierung der Hydroxymethyl-Gruppe im Tropasäure-Anteil entstehen, binden schlecht an den Muscarinrezeptor und müssen als ineffektiv betrachtet werden.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1,6 Stunden.

Ipratropium weist eine Gesamt-Clearance von 2,3 l/min und eine renale Clearance von 0,9 l/min auf.

In einer Studie zur Ausscheidungsbilanz betrug die kumulative renale Exkretion (6 Tage) der wirkstoffbezogenen Radioaktivität (einschließlich Ausgangssubstanz und sämtliche Metaboliten) nach intravenöser Gabe 72,1 %, nach oraler Verabreichung 9,3 % und nach Inhalation 3,2 %. Die Gesamtradioaktivität, die über die Faeces ausgeschieden wurde, betrug 6,3 % nach intravenöser Verabreichung, 88,5 % nach oraler Gabe und 69,4 % nach Inhalation. Die Exkretion der wirkstoffbezogenen Radioaktivität nach intravenöser Verabreichung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Die Eliminationshalbwertszeit der wirkstoffbezogenen Radioaktivität (Ausgangssubstanz und Metaboliten) beträgt 3,2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Ipratropiumbromid wurde in folgenden Studien umfassend untersucht: akute, subchronische und chronische Toxizität, Karzinogenität, Reproduktionstoxizität und Mutagenität über orale, intravenöse, subkutane, intranasale und/oder Inhalationswege. Basierend auf diesen Toxizitätsstudien, sinkt die Wahrscheinlichkeit systemischer anticholinerger Nebenwirkungen in folgender Reihenfolge:

Intravenös > subkutan > oral > inhalativ > intranasal.

In präklinischen Studien zeigte sich Ipratropiumbromid gut verträglich. Zweijährige Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen zeigten keine kanzerogene Wirkung bei Dosen, die bis zu ca. 1.200-fach über der maximal empfohlenen humanen Tagesdosis für intranasales Ipratropium lagen.

Verschiedene *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen haben keine Nachweise für genotoxische Effekte erbracht.

Studien zur Untersuchung des potenziellen Einflusses von Ipratropiumbromid auf Fertilität, Embryo-/Fetotoxizität sowie auf die peri-/postnatale Entwicklung wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführt.

Hohe orale Dosen, d. h. 1.000 mg/kg/Tag bei Ratten und 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen, wirkten bei beiden Tierarten maternotoxisch und bei Ratten embryo-/fetotoxisch und führten zu geringerem Fetalgewicht. Fehlbildungen in Zusammenhang mit der Wirkstoffgabe wurden nicht beobachtet.

Die höchsten technisch durchführbaren Inhalationsdosen des Dosieraerosols – 1,5 mg/kg/Tag bei Ratten und 1,8 mg/kg/Tag bei Kaninchen – hatten keine unerwünschten Wirkungen auf die Reproduktion.

Diese Dosen sind 6- und 14-fach höher als die maximal empfohlene humane Tagesdosis von 2 mg bzw. 0,04 mg/kg (basierend auf einem Körpergewicht von 50 kg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure (10 %) zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Ipratropiumbromid Stulln sollte NICHT zusammen mit anderen zum Vernebeln bestimmten Lösungen, die das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid enthalten, in dem selben Vernebler gemischt werden. Es können sich Ausfällungen bilden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Einzeldosisbehältnisse in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht kühlen oder einfrieren.

Verwenden Sie den Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses sofort nach dem Öffnen. Verwenden Sie nie ein Einzeldosisbehältnis, das bereits geöffnet war oder eine verfärbte oder trübe Lösung enthält. Entsorgen Sie jedes teilweise verwendete, geöffnete oder beschädigte Einzeldosisbehältnis.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 Einzeldosisbehältnisse mit je 2,0 ml Lösung für einen Vernebler
50 Einzeldosisbehältnisse mit je 2,0 ml Lösung für einen Vernebler
100 Einzeldosisbehältnisse mit je 2,0 ml Lösung für einen Vernebler

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Sobald eine Inhalation beendet ist, sollte die Lösung, die noch im Vernebler verblieben ist, verworfen werden und der Vernebler entsprechend den Anweisungen des Herstellers gereinigt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Penta Arzneimittel GmbH
Werksstraße 3
92551 Stulln
Tel.: (09435) 30 71 38
Fax: (09435) 30 71 39

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82005.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

02/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig