FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ipramol Teva® 0,5 mg+2,5 mg/2,5 ml Steri-Neb® Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 2,5 ml Lösung enthält 0,5 mg Ipratropiumbromid (als Monohydrat) und 2,5 mg Salbutamol (als Sulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

Die Ampullen bestehen aus Polyethylen niederer Dichte und enthalten eine farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ipramol Teva® Steri-Neb® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 12 Jahren.

Ipramol Teva® Steri-Neb® 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

Bei akuter Dyspnoe (Atembeschwerden) oder einer raschen Verschlechterung der Dyspnoe sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus zu konsultieren, wenn zusätzliche Inhalationen von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* keine ausreichende Besserung bewirken.

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten und Kinder über 12 Jahre)
Inhalt einer Ampulle 3- oder 4-mal täglich.

Ipramol Teva® Steri-Neb® wurde an Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nicht untersucht. Bei diesen Patienten muss die Anwendung daher mit Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Ipramol Teva® Steri-Neb® Lösung für einen Vernebler kann mit einem geeigneten Inhalationsgerät oder einem Gerät zur intermittierenden Überdruckbeatmung verabreicht werden. Zuerst wird die Einzeldosis-Ampulle geöffnet und ihr Inhalt in die Kammer des Verneblers gefüllt. Die Anwendung sollte entsprechend den Angaben des Geräteherstellers erfolgen. Die Lösung in den Einzeldosis-Ampullen ist ausschließlich für die Inhalation vorgesehen; sie darf nicht oral oder parenteral verabreicht werden.

1. Bereiten Sie den Vernebler entsprechend den Anweisungen des Herstellers und gemäß der Einweisung durch Ihren Arzt vor.
2. Lösen Sie vorsichtig eine neue Ampulle von dem Streifen. Verwenden Sie niemals eine Ampulle, die schon geöffnet war.
3. Öffnen Sie die Ampulle durch einfaches Abdrehen der Spitze. Achten Sie immer darauf, die Ampulle dabei senkrecht zu halten.
4. Drücken Sie den gesamten Inhalt der Kunststoffampulle in die Kammer des Verneblers, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen etwas anderes gesagt.
5. 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.
6. 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 weggeworfen werden.

Reste der Inhalationslösung im Vernebler müssen beseitigt werden.

Es wird dringend empfohlen, *Ipramol Teva® Steri-Neb®* nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Vernebler zu mischen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Atropin und seine Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Tachyarrhythmie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ipramol Teva® Steri-Neb® sollte nicht bei Kindern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Nach der Anwendung können allergische Sofortreaktionen auftreten wie seltene Fälle von Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, oropharyngeales Ödem und anaphylaktische Reaktion.

Selten wurde 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 *Ipramol Teva® Steri-Neb®* mit ihrem Vernebler einzuweisen und darauf aufmerksam zu machen, dass weder die Lösung noch der Sprühnebel ins Auge geraten dürfen. Damit die Substanz nicht versehentlich in das Auge gelangt, sollte der Sprühnebel mit Hilfe eines Mundstückes anstelle einer Gesichtsmaske eingeatmet werden.

Augenkomplikationen können sich äußern als: akutes Engwinkelglaukom, Mydriasis, verschwommenes Sehen, erhöhter Augeninnendruck, Augenschmerzen und Engwinkelglaukom. Patienten mit einem Glaukomrisiko müssen besonders auf den notwendigen Augenschutz hingewiesen werden. Bei empfindlichen Personen sind Augentropfen gegen Glaukom eine wirksame Prävention für ein akutes Engwinkelglaukom.

Anzeichen eines akuten Engwinkelglaukoms können sein: Schmerzen oder Unbehagen im Auge, verschwommenes Sehen, Wahrnehmung von Lichthöfen oder farbigen 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.

Bei Vorliegen der folgenden Bedingungen darf *Ipramol Teva® Steri-Neb®* nur nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, frischer Herzinfarkt und/oder schwere organische Herz- oder Gefäßerkrankungen, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Darmverschluss, Prostatahypertrophie, Harnabflussbehinderung und Risiko eines Engwinkelglaukoms.

Bei Patienten mit einer Herzkrankheit (schwere Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit, Arrhythmien) ist *Ipramol Teva® Steri-Neb®* mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen angewiesen werden, bei Brustschmerz und/oder Dyspnoe den ärztlichen Notdienst in Anspruch zu nehmen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Sympathomimetika wie Salbutamol können kardiovaskuläre Effekte auftreten. Postmarketing-Daten und publizierte Studien zeigten wenige Fälle von myokardialer Ischämie im Zusammenhang mit Beta-Agonisten. Patienten mit bestehenden schweren Herzerkrankungen (z. B. ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien oder schwere Herzinsuffizienz), die Salbutamol für respiratorische Erkrankungen erhalten, sollen darauf hingewiesen werden, ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn sie Brustschmerzen oder andere Symptome einer Verschlechterung von kardialen Erkrankungen bemerken. Besondere Vorsicht ist bei der Beurteilung von Symptomen wie Atembeschwerden oder Brustschmerzen erforderlich, da diese sowohl respiratorischen als auch kardialen Ursprungs sein können.

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.

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

Wie bei anderen Arzneimitteln zur Inhalation auch, besteht ein Risiko für eine inhalationsinduzierte Bronchokonstriktion oder einen paradoxen Bronchospasmus. In diesem Fall werden Giemen und Atemnot sofort nach der Verabreichung stärker. Dieser Zustand muss unverzüglich mit einer anderen Darreichungsform oder einem anderen sofort wirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt

werden. *Ipramol Teva® Steri-Neb®* muss sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht und, wenn nötig, anderweitig therapiert 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.

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 Abschnitte 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.

Die Anwendung von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche
Ipramol Teva® Steri-Neb® sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden, $Beta_2$-Sympathomimetika, Anticholinergika und Xanthinderivaten kann die Wirkung von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* auf die Funktion der Atemwege steigern und 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 potenziell 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 *Ipramol Teva® Steri-Neb®* vor einer Operation in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung mit $Beta_2$-Sympathomimetika kann zu einer potenziell schwerwiegenden Hypokaliämie führen. Besondere Vorsicht ist geboten bei einer schweren Atemwegsobstruktion, da dieser Effekt durch gleichzeitige Anwendung von Xanthinderivaten, Diuretika und Kortikoiden verstärkt werden kann. Zu potenziell schwerwiegenden Arrhythmien kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und *Ipramol Teva® Steri-Neb®* kommen. Bei Vorliegen einer Hypokaliämie ist das Risiko für Wechselwirkungen größer. Darauf ist durch regelmäßige Kontrollen zu achten. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digoxin behandelt werden, zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Arrhythmien führen.

Die Wirkung anderer anticholinerger Substanzen kann verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* während der Schwangerschaft ist noch nicht belegt. Die hemmende Wirkung von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* auf die Uteruskontraktion sollte berücksichtigt werden. Der Nutzen der Anwendung von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* während einer bestätigten oder vermuteten Schwangerschaft sollte gegen die mögliche Schädigung des Fötus abgewogen werden. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen sollten in Bezug auf die Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft getroffen werden, insbesondere während des ersten Trimesters.

Ergebnisse aus präklinischen Studien, siehe Abschnitt 5.3.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat in die Muttermilch übergehen. Obwohl lipidunlösliche quaternäre Kationen in die Muttermilch übergehen, wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass Ipratropiumbromid bei inhalativer Anwendung den Säugling in signifikantem Ausmaß erreicht. Da jedoch viele Medikamente in die Muttermilch ausgeschieden werden, sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, wenn *Ipramol Teva® Steri-Neb®* stillenden Müttern verabreicht wird.

Fertilität
Für *Ipramol Teva® Steri-Neb®* wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Präklinische Studien mit Ipratropiumbromid und Salbutamol zeigten keine nachteiligen Auswirkungen 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.
Die Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit *Ipramol Teva® Steri-Neb®* 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 aufgelisteten unerwünschten Wirkungen können den anticholinergen und $beta_2$-sympathomimetischen Eigenschaften von Ipratropium/Salbutamol zugeschrieben werden. Wie alle Inhalationstherapien kann *Ipramol Teva® Steri-Neb®* zu lokalen Reizungen führen. Nebenwirkungen wurden anhand von Daten identifiziert, die durch klinische Studien und Pharmakovigilanz-Tätigkeiten nach der Zulassung des Arzneimittels erhalten wurden.
Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in den klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Irritationen im Rachenbereich, Husten, Mundtrockenheit, gastrointestinale Motilitätsstörungen (einschließlich Obstipation, Diarrhoe und Erbrechen), Übelkeit und Schwindelgefühl.

In der untenstehenden Tabelle werden die Nebenwirkungen basierend auf den MedDRA-Systemorganklassen und -Häufigkeitsangaben aufgelistet.
Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Symptom**
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Anaphylaktische Reaktion

		Überempfindlichkeit einschließlich Angioödem der Zunge, der Lippen und des Gesichts
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	selten nicht bekannt	Hypokaliämie Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich selten	Unruhe Gedächtnisstörungen Psychische Störungen Angst Hyperaktivität bei Kindern
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindel Tremor
Augenerkrankungen	selten	Akkommodationsstörungen Hornhautödem Augenschmerzen Mydriasis Erhöhter Augeninnendruck Glaukom Verschwommenes Sehen Bindehauthyperämie Visuelle Halos
Herzerkrankungen	gelegentlich selten	Palpitationen Tachykardie Arrhythmien Periphere Vasodilatation Kardiale Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen) und koronare Ischämien Myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich selten	Husten Stimmstörung Trockenheit im Rachenbereich Bronchospasmus Laryngospasmus Dyspnoe Paradoxe Bronchospasmen (d. h. inhalationsinduzierte Bronchospasmen) Pharyngealödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich selten	Mundtrockenheit Übelkeit Reizungen im Rachenbereich Diarrhoe Erbrechen Obstipation Motilitätsstörungen Ödeme im Mundbereich Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten	Hautausschlag Urtikaria Pruritus Hyperhidrose

		Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	selten	Myalgie Muskelkrämpfe Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	selten	Harnverhalt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	selten	Asthenie
Untersuchungen	gelegentlich selten	Systolische Hypertonie Diastolische Hypotonie

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
Es ist zu erwarten, dass die Auswirkungen einer Überdosierung hauptsächlich mit Salbutamol zusammenhängen.
Die zu erwartenden Symptome einer Überdosierung sind die gleichen wie bei einer übermäßigen beta-adrenergen Stimulation. Die wichtigsten Symptome sind Tachykardie, Palpitationen, pektanginöse Schmerzen, Hypertonie, Hypotonie, Erhöhung des Pulsdrucks, Hypokaliämie, Arrhythmie, Brustschmerz, Tremor, Erröten, Unruhe und Schwindel. Die Patienten müssen daher sorgfältig auf mögliche unerwünschte Wirkungen durch eine Überdosierung von Salbutamol überwacht werden.

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/Fieber).

Da als mögliche Folge einer Überdosierung von Salbutamol eine Hypokaliämie auftreten kann, müssen die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden.

Die zu erwartenden Auswirkungen einer Überdosierung mit Ipratropiumbromid (wie Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen) sind mild und vorübergehend, unter Berücksichtigung des breiten therapeutischen Bereichs und der topischen Verabreichung.

Behandlung
Sedativa, Tranquilizer, in schweren Fällen intensivmedizinische Behandlung.
Beta-Rezeptorblocker, vorzugsweise selektiv für Beta-1, sind als spezifische Antidots geeignet. Es muss jedoch die Möglichkeit einer erhöhten Bronchialobstruktion berücksichtigt werden, und die Dosis muss bei Patienten mit Asthma bronchiale sorgfältig angepasst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Salbutamol und Ipratropiumbromid bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
ATC-Code: R03AL02

Wirkmechanismus
Ipratropiumbromid ist eine quaternäre Ammoniumverbindung mit anticholinergen (parasympathikolytischen) Eigenschaften. In präklinischen Untersuchungen scheint es die Vagus-vermittelten Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin, dem vom Vagusnerv freigesetzten Transmitter, zu hemmen. Anticholinergika beugen einer Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration vor, die durch die Wechselwirkung von Acetylcholin mit den Muscarin-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur ausgelöst wird. Die Ca^{2+}-Freisetzung wird durch das Second-Messenger-System vermittelt, das aus Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) besteht.
Die Bronchodilatation bei inhalativer Anwendung von Ipratropiumbromid erfolgt hauptsächlich lokal und spezifisch in der Lunge; sie ist nicht systemisch vermittelt.

Salbutamol ist ein $Beta_2$-Sympathomimetikum und wirkt an der glatten Atemwegsmuskulatur spasmolytisch. Salbutamol entspannt alle glatten Muskeln von der Trachea bis zu den terminalen Bronchiolen und schützt vor bronchokonstriktorischen Reizen.

Ipramol Teva® Steri-Neb® 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.

Kontrollierte Studien, die an Patienten mit reversiblem Bronchospasmus durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass Ipratropium/Salbutamol eine größere Wirkung auf die Bronchodilatation hat als die Einzelkomponenten, ohne die unerwünschten Wirkungen zu verstärken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus pharmakokinetischer Sicht basiert die in klinischen Studien nach der Inhalation von Ipratropium/Salbutamol beobachtete Wirksamkeit auf der lokalen Wirkung in der Lunge. Nach inhalativer Anwendung gelangen 10-39 % der Dosis in die Lunge (abhängig von der Formulierung, Inhalationstechnik und dem Inhalationsgerät), während die restliche Dosis im Mundstück des Inhalators, im Mund und in den oberen Atemwegen (Mund-Rachen-Raum) verbleibt.
Die in die Lunge gelangte Dosis gelangt schnell (innerhalb von Minuten) in den Kreislauf. Der im Mund-Rachen-Raum verbleibende Anteil des Wirkstoffs wird langsam verschluckt und passiert den Gastrointestinaltrakt. Daher ergibt sich die systemische Exposition als Funktion von oraler und pulmonaler Bioverfügbarkeit.

Ipratropium
Die kumulative renale Ausscheidung (0-24 Stunden) von Ipatropium (Muttersubstanz) beträgt ungefähr bis zu 46 % einer intravenös verabreichten Dosis, weniger als 1 % einer oralen Dosis und ungefähr 3-4 % einer inhalierten Dosis. Basierend auf diesen Daten kann eine gesamte systemische Bioverfügbarkeit der oralen und inhalierten Ipratropiumbromid-Dosen von 2 % bzw. 7–9 % angenommen werden. Dies bedeutet, dass der verschluckte Dosisanteil an Ipratropiumbromid nicht nennenswert zur systemischen Exposition beiträgt.
Die kinetischen Parameter, die die Verteilung von Ipratropium beschreiben, wurden aus den Plasmakonzentrationen nach intravenöser Verabreichung berechnet. Ein schneller zweiphasiger Abfall der Plasmakonzentrationen wird beobachtet. Das scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady State* (Vdss) beträgt ca. 176 l (ca. 2,4 l/kg). Die Bindung des Wirkstoffs an Plasmaproteine ist minimal (weniger als 20 %). Präklinische Studien an Ratten und Hunden zeigten, dass Ipratropium als quaternäres Ammonium-Ion die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1,6 Stunden. Die Gesamtclearance von Ipratropium beträgt 2,3 l/min und die renale Clearance 0,9 l/min. Nach intravenöser Anwendung werden ca. 60 % der Dosis metabolisiert, überwiegend durch Oxidation in der Leber.
In einer Studie zur Variation der Ausscheidung betrug die kumulative renale Exkretion wirkstoffbedingter Radioaktivität (einschließlich Muttersubstanz und aller Metaboliten) über 6 Tage nach intravenöser Verabreichung 72,1 % der Dosis, nach oraler Verabreichung 9,3 % und nach inhalativer Verabreichung 3,2 %. Die über die Fäzes ausgeschiedene Gesamtradioaktivität belief sich nach intravenöser Verabreichung auf 6,3 %, nach oraler Verabreichung auf 88,5 % und nach inhalativer Verabreichung auf 69,4 %.
In Bezug auf die Ausscheidung von wirkstoffbedingter Radioaktivität nach intravenöser Verabreichung erfolgt die Hauptausscheidung über die Nieren. Die Eliminationshalbwertszeit der wirkstoffbedingten Radioaktivität (Muttersubstanz und alle Metaboliten) beträgt 3,6 Stunden. Die Hauptmetaboliten im Urin binden nur schwach an die Muscarin-Rezeptoren und werden als unwirksam betrachtet.

Salbutamol
Salbutamol wird sowohl aus der Lunge als auch aus dem Verdauungstrakt rasch und vollständig resorbiert und hat eine orale Bioverfügbarkeit von ungefähr 50 %. 3 Stunden nach der Inhalation von Ipratropium/Salbutamol wird die durchschnittliche maximale Salbutamol-Plasmakonzentration von 492 pg/ml erreicht. Nach einer Einzelinhalation werden ungefähr 27 % der geschätzten oralen Dosis des Inhalators unverändert im 24-Stunden-Urin ausgeschieden. Die kinetischen Parameter wurden aus den Plasmakonzentrationen nach i.v.-Verabreichung ermittelt. Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vz) beträgt ca. 156 l (ca. 2,5 l/kg).
Nur 8 % des Wirkstoffs wird an Plasmaproteine gebunden. Salbutamol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und erreicht Konzentrationen von etwa 5 % der Plasmakonzentration. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 4 Stunden bei einer mittleren Gesamtclearance von 480 ml/min und einer mittleren renalen Clearance von 291 ml/min.

Salbutamol wird durch Konjugation zu Salbutamol-4'-O-Sulfat metabolisiert. Das R(–)-Enantiomer von Salbutamol (Levosalbutamol) wird bevorzugt metabolisiert und daher schneller als das S(+)-Enantiomer aus dem Körper ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung war die Ausscheidung mit dem Urin nach ungefähr 24 Stunden abgeschlossen. Der größte Teil der Dosis wurde als Muttersubstanz (64,2 %) und 12,0 % als Sulfatkonjugat ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung betrug die Ausscheidung mit dem Urin 31,8 % der Dosis für die Muttersubstanz bzw. 48,2 % für das Sulfatkonjugat.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat erhöht die systemische Resorption von keinem der beiden Komponenten. Daher ist die additive Wirkung nach Inhalation von *Ipramol Teva® Steri-Neb®* auf einen kombinierten lokalen Effekt beider Substanzen in der Lunge zurückzuführen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Ipratropiumbromid/Salbutamol nach Verabreichung einer einzelnen Inhalation wurde an Ratten und Hunden getestet. Es wurden keine systemischen toxischen Wirkungen beobachtet und die Kombination wurde lokal gut vertragen.

Es wurden zwei 13-wöchige Studien zur Inhalationstoxizität an Ratten und Hunden mit der Kombination Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat durchgeführt.
Die in den oben genannten Studien erzielten kardiovaskulären Ergebnisse sind bei beta-adrenergen Substanzen wie Salbutamol bekannt. Das toxikologische Profil von Ipratropiumbromid ist ebenfalls seit vielen Jahren bekannt und zeichnet sich durch die typischen anticholinergen Wirkungen wie Trockenheit der Schleimhäute des Kopfes, Mydriasis, trockene Kerato-Konjunktivitis (trockenes Auge) nur bei Hunden, verminderter Tonus und Hemmung der Motilität des Magen-Darm-Trakts (Ratte) aus.

Für die beiden Einzelkomponenten von Ipratropiumbromid/Salbutamol liegen reproduktionstoxikologische Studien vor. Diese zeigten, wenn überhaupt, nur geringfügige Auswirkungen auf Embryonen, Feten und Welpen, welche bei mütterlich toxischen Dosen auftraten.

Beide Substanzen wurden einzeln in zahlreichen *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizitätstests geprüft. Weder Salbutamolsulfat noch Ipratropiumbromid haben Hinweise auf mutagene Eigenschaften gezeigt. Zusätzlich hat Ipratropiumbromid/Salbutamol in *In-vitro*-Tests keine genotoxische Aktivität gezeigt.

Salbutamolsulfat und Ipratropiumbromid wurden in mehreren Studien zur Karzinogenität einzeln auf neoplastische Eigenschaften getestet. Die Ergebnisse nach oraler Gabe von Salbutamolsulfat wurden als ohne klinische Relevanz angesehen, was zu keiner Einschränkung der klinischen Anwendung von Salbutamolsulfat führte.
Ipratropiumbromid zeigte kein karzinogenes Potenzial bei oraler Verabreichung an Mäuse und Ratten. Es wurden keine Hinweise auf immunotoxikologische Wirkungen gefunden, die durch Ipratropiumbromid/Salbutamol einzeln verursacht wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Verdünnte Salzsäure zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren. Nicht über 25 °C lagern.
Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine so genannte Steri-Neb Ampulle aus Polyethylen niederer Dichte, die 2,5 ml Lösung enthält, wird in Streifen mit 5 Ampullen in Folienbeutel eingeschweißt, die in Faltschachteln zu 20, 60 oder 60 (2 x 30) Steri-Neb Ampullen verpackt werden.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen entsorgt werden.

Reinigen Sie nach der Inhalation den Vernebler entsprechend den Anweisungen des Herstellers wie folgt:
Das Mundstück sollte mit heißem Wasser gespült werden. Wird dazu ein Reinigungsmittel benutzt, ist das Mundstück sorgfältig mit Wasser nachzuspülen. Nach dem Trocknen sollte der Verschluss auf das Mundstück aufgebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

69306.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Mai 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig