

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Combivent® Lösung für einen Vernebler in Einzeldosisbehältnissen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Einzeldosisbehältnis (= 2,5 ml) enthält 3,013 mg Salbutamolsulfat (entsprechend 2,5 mg Salbutamol) und 0,522 mg Ipratropiumbromid Monohydrat (entsprechend 0,5 mg Ipratropiumbromid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten ≥ 65 Jahre):

Zur symptomatischen Behandlung des Bronchospasmus bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Combivent sollte bei Patienten angewendet werden, bei denen die Monotherapie mit Ipratropiumbromid oder Salbutamol nicht ausreichend ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung wird vom Arzt individuell festgesetzt. Für Patienten mit Asthma bronchiale ist eine gleichzeitige antiinflammatorische Behandlung in Betracht zu ziehen.

Dosierung

Üblicherweise werden folgende Dosierungen empfohlen:

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten ≥ 65 Jahre)

Im akuten Anfall wird der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses inhaliert. Für den Fall, dass dennoch keine Atmungserleichterung erzielt wird und die Gabe weiterer Einzeldosisbehältnisse erforderlich wäre, ist der Patient zu instruieren, so rasch wie möglich den nächsten Arzt oder das nächste Spital aufzusuchen.

Wenn die symptomatische Kontrolle eine höhere als die empfohlene Dosis von Combivent erfordert, ist der Behandlungsplan des Patienten zu überprüfen.

Für die intermittierende Behandlung und für die Dauerbehandlung wird 3-4 mal täglich der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses inhaliert.

Eine Wiederholung der Anwendung soll frühestens nach 6 Stunden erfolgen.

Für den chronischen Gebrauch ist die Tagesdosis von 4 Einzeldosisbehältnissen nicht zu überschreiten.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Combivent wurde an Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion nicht untersucht, die Anwendung bei diesen Patienten muss daher mit Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen über die Anwendung von Combivent bei Kindern und Jugendlichen. Combivent ist daher kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Combivent ist ausschließlich zur Inhalation mit Hilfe eines Respirators, eines Düsen- oder Ultraschallverneblers bestimmt und darf nicht eingenommen werden.

Die Behandlung soll unter ärztlicher Betreuung initiiert und verabreicht werden, z. B. im Krankenhaus. Eine Behandlung zu Hause kann nach Beratung durch einen erfahrenen Arzt in einzelnen Fällen, z. B. bei Patienten mit schwerwiegenden Symptomen oder bei erfahrenen Patienten, die höhere Dosen benötigen, empfohlen werden, bei denen ein niedrig dosierter kurz-wirksamer Beta-Agonist als Bronchodilatator zur Erleichterung der Atmung nicht ausreichend war.

Die Behandlung mit der Lösung für einen Vernebler ist immer mit der niedrigsten empfohlenen Dosis (einem Einzeldosisbehältnis) zu beginnen. In sehr schweren Fällen kann die Verabreichung von zwei Einzeldosisbehältnissen zur Symptomerleichterung erforderlich sein. Die Verabreichung soll beendet werden, wenn eine ausreichende Erleichterung der Atmung erreicht ist.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Combivent ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen Atropin oder andere Anticholinergika bzw. gegen andere β -Sympathomimetika;
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie;
- Tachyarrhythmien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass

- bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden muss;
- eine erhebliche Überschreitung der Dosis – vor allem der vorgegebenen Einzeldosis, aber auch der Tagesdosis – gefährlich sein kann;
- ärztliche Beratung – und gegebenenfalls die Hinzuziehung anderer Arzneimittel – erforderlich ist, wenn es trotz der verordneten Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens kommt;
- Combivent nicht in Kontakt mit den Augen kommen darf.

In der Indikation Asthma bronchiale kann die Applikation nach Bedarf (symptomorientiert) gegenüber einer regelmäßigen Anwendung therapeutische Vorteile bringen. Bei diesen Patienten ist möglicherweise die Zusatzbehandlung mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (z. B. inhalative Steroide) oder eine Dosiserhöhung dieser Arzneimittel erforderlich, um die Entzündung der Atemwege zu behandeln und Langzeitschäden zu verhindern. Die Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden erlaubt meist eine Reduktion der β -Sympathomimetika-Dosen.

Erfordert zunehmende Atemnot eine häufigere Anwendung von β_2 -Sympathomimetika, ist dies als Hinweis auf eine möglicherweise gefährliche Verschlechterung der Erkrankung aufzufassen. Es ist

daher unangemessen und potenziell gefährlich, nur die Dosis des β_2 -Sympathomimetikums zu erhöhen. In dieser Situation muss der Behandlungsplan – insbesondere hinsichtlich einer angemessenen antientzündlichen Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden – überprüft werden, um potenziell lebensbedrohlichen Verschlechterungen der Erkrankung vorzubeugen.

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren dürfen nur unter strenger ärztlicher Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit

Unmittelbar nach Verabreichung von Combivent können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. So wurden in seltenen Fällen Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus und oropharyngeale Ödeme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Paradoxe Bronchospasmus

Wie andere Inhalativa kann Combivent zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Falls diese auftreten, sollte Combivent sofort abgesetzt und durch eine Alternativtherapie ersetzt werden.

Okulare Komplikationen

Wenn Ipratropiumbromid in die Augen gelangt, kann es zu okularen Komplikationen (Engwinkelglaukom, erhöhter intraokularer Druck, Augenschmerzen, Mydriasis) kommen. Daher müssen Patienten in der korrekten Anwendung von Combivent unterwiesen werden. Patienten mit Prädisposition für das Auftreten eines Engwinkelglaukoms müssen auf die Notwendigkeit eines Augenschutzes hingewiesen werden. Combivent Lösung für einen Vernebler in Einzeldosisbehältnissen sollte daher vorzugsweise über ein Mundstück inhaliert werden. Falls eine Verneblermaske verwendet wird, muss sie dicht abschließen.

Augenschmerzen oder Augenbeschwerden, vorübergehendes verschwommenes Sehen, visuelle Halos oder verändertes Farbempfinden, verbunden mit geröteten Augen aufgrund konjunktivaler Kongestion oder eines kornealen Ödems, können Zeichen eines akuten Engwinkelglaukoms sein. Beim Auftreten von einem oder mehreren der genannten Symptome sollen die Patienten die Anwendung von Ipratropiumbromid beenden und unverzüglich einen Augenarzt aufsuchen.

Systemische Wirkung

Combivent sollte bei Hyperthyreose, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, frischem Herzinfarkt, ungenügend eingestelltem Diabetes mellitus sowie Phäochromozytom nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Bei Patienten mit Prädisposition zu Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsostruktion ist eine besonders sorgfältige Überwachung notwendig.

Kardiovaskuläre Effekte

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

Hypokaliämie

Im Zusammenhang mit einer β_2 -Sympathomimetika-Therapie kann es zu einer möglicherweise folgenschweren Hypokaliämie kommen. Besondere Vorsicht ist geboten nach Anwendung hoher Dosen, bei schwerem Asthma und bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die selbst den Kaliumspiegel senken können (siehe Abschnitt 4.5). Hypoxie kann die Auswirkungen der

Hypokaliämie auf die Herzfunktion verstärken. In diesen Fällen werden Kontrollen des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Gastrointestinale Motilitätsstörungen

Bei Patienten mit zystischer Fibrose kann Combivent zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen führen.

Dyspnoe

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Dyspnoe unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden muss.

Beeinträchtigung von Labortests oder anderen diagnostischen Maßnahmen

Die Anwendung des Arzneimittels Combivent Lösung für einen Vernebler kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Dauertherapie von Combivent zusammen mit anderen Anticholinergika wurde bisher nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen β -Sympathomimetika, Anticholinergika und Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin) kann die bronchodilatatorische Wirkung verstärken. Bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen β -Sympathomimetika, systemisch resorbierbaren Anticholinergika und Xanthinderivaten kann es auch zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen kommen.

β -Rezeptorenblocker heben die Wirkung von Salbutamol auf und können bei Patienten mit Asthma bronchiale zu einer potenziell schwerwiegenden Bronchialobstruktion führen.

Die gleichzeitige Gabe von Xanthinderivaten, Kortikosteroiden und kaliumausscheidenden Diuretika kann zu einer Verstärkung der Hypokaliämie führen. Hypokaliämie kann bei Patienten, die gleichzeitig Digitalisglykoside erhalten oder bei denen gleichzeitig eine Hypoxie besteht, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Arrhythmien führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann die Wirkung von β_2 -adrenergen Agonisten verstärken. β_2 -Agonisten enthaltende Arzneimittel dürfen diesen Patienten daher nur mit besonderer Vorsicht verabreicht werden.

Inhalationsnarkotika, die halogenierte Kohlenwasserstoffe enthalten (z. B. Halothan, Trichlorethylen, Enfluran), können die kardiovaskulären Effekte von β -Agonisten verstärken.

Anticholinerge Effekte anderer Arzneimittel können verstärkt werden.

Mit Expektoranzien sowie Dinatriumcromoglicat (DNCG) sind keine unerwünschten Interaktionen bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Combivent während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Daher sind die für jede Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft geltenden Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Bei möglicher oder bestätigter Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, ist Combivent nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden. Das Gleiche gilt wegen der wehenhemmenden Wirkung von Salbutamol für die Anwendung kurz vor und während der Entbindung.

Präklinische Studien mit Ipratropiumbromid zeigten keine embryotoxischen oder teratogenen Auswirkungen nach Inhalation oder intranasaler Anwendung von beträchtlich höheren Dosen als beim Menschen empfohlen. Nichtinhalative präklinische Studien mit Salbutamolsulfat zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen, solange die maximal empfohlene Tagesdosis für Inhalation nicht überschritten wurde.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat in die Muttermilch übergehen. Über die sichere Anwendung während der Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Es wird daher empfohlen, bei kurzzeitiger Anwendung die Muttermilch abzupumpen und zu verworfen bzw. bei Dauertherapie abzustillen.

Fertilität

Für Combivent wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Fertilität durchgeführt. Klinische Daten zur Fertilität sind weder für die Kombination von Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat noch für die Einzelkomponenten verfügbar. Präklinische Studien mit Ipratropiumbromid und Salbutamol zeigten keine Nebenwirkungen auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit Combivent Nebenwirkungen wie Schwindel, Akkomodationsstörungen, Pupillenerweiterung oder verschwommenes Sehen auftreten können. Die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen sollte daher mit entsprechender Vorsicht erfolgen. Beim Auftreten von solchen Nebenwirkungen sollten Patienten Tätigkeiten, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen), unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Viele der aufgelisteten Nebenwirkungen können den anticholinergen und β_2 -adrenergen Eigenschaften von Combivent zugeschrieben werden. Wie alle Inhalationstherapien kann Combivent zu lokalen Reizungen führen.

Zur Ermittlung der Nebenwirkungshäufigkeiten wurden die Daten aus 9 placebokontrollierten, randomisierten Studien, in denen insgesamt 3488 Erwachsene über mindestens 28 Tage mit Combivent behandelt wurden, gepoolt.

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Irritationen im Rachenbereich, Husten, Mundtrockenheit, gastrointestinale Motilitätsstörungen (einschließlich Obstipation, Diarrhoe und Erbrechen), Übelkeit und Schwindelgefühl.

Die folgenden Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien, in denen Combivent verwendet wurde, und aus Spontanberichten nach Markteinführung.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen*, anaphylaktische Reaktionen*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypokaliämie*

Nicht bekannt: Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Nervosität

Selten: psychische Veränderungen*

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, feiner Tremor der Skelettmuskulatur, Schwindelgefühl

Augenerkrankungen

Selten: Akkomodationsstörung, korneales Ödem, Glaukom*, erhöhter intraokularer Druck*, Mydriasis*, verschwommenes Sehen*, Augenschmerzen*, Hyperämie der Bindehaut*, visuelle Halos*

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen

Selten: Arrhythmien, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardien*, myokardiale Ischämien*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten, Dysphonie

Selten: Trockenheit im Rachenbereich, Bronchospasmus*, paradoxer Bronchospasmus*, Laryngospasmus*, pharyngeale Ödeme*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Übelkeit, Irritationen im Rachenbereich

Selten: Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Ödeme im Mundbereich*, Stomatitis*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (wie Rash, Juckreiz, Urtikaria)

Selten: Angioödem*, Hyperhidrose*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Myalgien*, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Asthenie

Untersuchungen:

Gelegentlich: Anstieg des systolischen Blutdrucks

Selten: Absinken des diastolischen Blutdrucks*

* Diese Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien mit Combivent beobachtet, sondern sind spontan berichtete Ereignisse nach der weltweiten Markteinführung. Die Häufigkeitsabschätzung erfolgt gemäß der EU-SmPC-Guideline.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Intoxikationserscheinungen

Die zu erwartenden Symptome einer Überdosierung mit Ipratropiumbromid (wie Trockenheit des Mundes oder Akkomodationsstörungen des Auges) sind leicht, da die systemische Verfügbarkeit von inhaliertem Ipratropiumbromid gering ist.

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

Manifestationen einer Überdosierung mit Salbutamol können eine exzessive β -adrenerge Stimulation, insbesondere Tachykardie, Palpitation, Tremor, systolische Blutdrucksteigerung, diastolische Blutdrucksenkung, Hypokaliämie, Erhöhung des Pulsdrucks, anginöse Schmerzen, Arrhythmien und Gesichtsrötung umfassen.

Metabolische Azidose wurde auch bei Überdosierung von Salbutamol beobachtet, einschließlich Laktatazidose, von der in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen sowie Überdosierungen bei kurzwirksamer 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).

Maßnahmen

Die Behandlung mit Combivent sollte beendet werden. Ein Monitoring von Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten sollte in Betracht gezogen werden. Die Gabe von Sedativa und in schweren Fällen Maßnahmen der Intensivtherapie können erforderlich sein.

Als spezifisches Antidot gegen Salbutamol eignen sich β -Rezeptorenblocker, vorzugsweise kardioselektive β_1 -Rezeptorenblocker. Dabei muss aber die mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion – mit möglicherweise tödlichem Ausgang – in Betracht gezogen werden und die Dosierung vor allem bei Patienten mit Asthma bronchiale vorsichtig erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Combivent ist eine bronchialerweiternd wirksame Kombination des β_2 - Sympathomimetikums Salbutamol und des Anticholinergikums Ipratropiumbromid.

Die Wirkung tritt nach Inhalation innerhalb weniger Minuten ein und hält im Durchschnitt 4-5 Stunden an. Bei einzelnen Patienten kann eine Wirkungsdauer von 8 Stunden erreicht werden.

Der therapeutische Effekt von Combivent wird durch eine lokale Wirkung in den Atemwegen hervorgerufen. Die Pharmakodynamik der durch Combivent hervorgerufenen Bronchodilatation ist daher unabhängig von der Pharmakokinetik der wirksamen Bestandteile des Arzneimittels.

Salbutamol

Salbutamol ist ein β_2 -selektives Sympathomimetikum mit ausgeprägter bronchospasmolytischer Aktivität. Es relaxiert die glatte Bronchial- und Gefäßmuskulatur von der Trachea bis zu den Bronchiolen und schützt vor bronchienverengenden Stimuli (z. B. Histamin, kalte Luft, Sofortreaktion nach Allergenbelastung, Anstrengung).

Ipratropiumbromid

Ipratropiumbromid, eine quaternäre Ammoniumverbindung, besitzt eine ausgeprägte spasmolytische Wirkung. In präklinischen Untersuchungen hemmt es die vagusmedierten Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin. Anticholinergika beugen der Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration vor, die durch die Wechselwirkung von Acetylcholin und den muskarinartigen Rezeptoren der Bronchialmuskulatur ausgelöst wird. Die Ca^{2+} -Freisetzung wird durch IP3 (Inositoltriphosphat) und DAG (Diacylglycerol) mediiert.

Die Bronchodilatation bei inhalativer Anwendung von Ipratropiumbromid erfolgt lokal in der Lunge, sie ist nicht systemisch vermittelt.

Kombination Salbutamol/Ipratropiumbromid

Gemeinsam verabreicht erweitern Ipratropiumbromid und Salbutamol die Bronchien über verschiedene pharmakologische Prinzipien. Die beiden Wirkstoffe ergänzen sich somit in ihrer spasmolytischen Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Klinische Studien

Bei Patienten mit reversiblen Bronchospasmen erwies sich die Kombination als wirksamer als jeder der beiden Wirkstoffe allein, ohne dass eine Verstärkung der unerwünschten Wirkungen beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen über die Anwendung von Combivent bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus pharmakokinetischer Sicht basiert die in klinischen Studien nach der Druckgasinhalation von Combivent beobachtete Wirksamkeit auf der lokalen Wirkung in der Lunge. Nach inhalativer Anwendung gelangen ungefähr 10-39 % der Dosis in die Lunge (abhängig von der Darreichungsform, Inhalationstechnik und dem Inhalationsgerät), während der verbleibende Anteil in Mundstück, Mund und den oberen Atemwegen (Mund-Rachen-Raum) verbleibt. Der in der Lunge verbleibende Anteil gelangt innerhalb weniger Minuten in den Kreislauf. Der im Mund-Rachen-Raum verbleibende Anteil wird langsam verschluckt und passiert den Gastrointestinaltrakt. Daher ergibt sich die systemische Exposition als Funktion von oraler und pulmonaler Bioverfügbarkeit.

Die gemeinsame Einnahme von Ipratropiumbromid und Salbutamolsulfat erhöht die systemische Resorption von keinem der beiden Bestandteile. Daher ist die additive Wirkung von Combivent auf einen kombinierten lokalen Effekt in der Lunge nach der Inhalation zurückzuführen.

Salbutamol

Resorption

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 Combivent wird die durchschnittliche Plasmakonzentration von 492 pg/ml erreicht.

Verteilung

Die kinetischen Parameter wurden aus den Plasmakonzentrationen nach i.v.-Administration ermittelt. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 156 l. Nur 8 % des Arzneimittels wird an Plasmaproteine gebunden. In präklinischen Studien sind etwa 5 % des Plasmaspiegels von Salbutamol im Hirn zu finden. Dennoch stellt diese Menge vermutlich die Verteilung der Substanz im extrazellulären Wasser des Hirns dar.

Biotransformation

Salbutamol wird konjugiert metabolisiert zu 4'-O-Sulfat. Das R(-)-Enantiomer von Salbutamol (Levosalbutamol) wird bevorzugt metabolisiert und daher schneller als das S(+)-Enantiomer aus dem Körper abgebaut.

Elimination

Nach einer Einzelinhalation werden etwa 27 % der am Mundstück abgegebenen Salbutamol-Dosis innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Harn ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 Stunden, bei einer Gesamtclearance von 480 ml/min und einer renalen Clearance von 291 ml/min. Nach oraler Administration werden 31,8 % als Ursprungssubstanz ausgeschieden und 48,2 % als konjugierte Sulfate.

Ipratropiumbromid

Resorption

Die kumulative renale Ausscheidung (0-24 Stunden) der Ursprungssubstanz beträgt weniger als 1 % der oralen Dosis und ungefähr 3-13 % der inhalierten Dosis. Basierend auf diesen Daten kann eine gesamte systemische Bioverfügbarkeit der oralen und inhalierten Ipratropium-Dosen von 2 % beziehungsweise 7–28 % angenommen werden. Dies bedeutet, dass der verschluckte Dosisanteil an Ipratropiumbromid nicht nennenswert zur systemischen Aufnahme beiträgt.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 176 l. Die Bindung von Ipratropium an Plasmaproteine ist < 20 %. Ipratropium überschreitet als quaternäres Ammonium-Ion die Plazenta- oder Blut-Hirn-Schranke nicht.

Die Hauptmetaboliten binden nur schlecht an die muskarinartigen Rezeptoren und werden als pharmakodynamisch unwirksam betrachtet.

Biotransformation

Nach intravenöser Anwendung werden ca. 60 % der systemisch verfügbaren Dosis metabolisiert, überwiegend durch Oxidation in der Leber.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1,6 Stunden. Die Gesamtclearance beträgt 2,3 l/min, davon werden etwa 40 % über die Niere (0,9 l/min) ausgeschieden.

Die kumulative renale Exkretion radioaktiv markierter Substanz (Muttersubstanz und alle Metaboliten) über 6 Tage betrug nach inhalativer Gabe 3,2 %, die über die Fäzes ausgeschiedene

Gesamtradioaktivität belief sich auf 69,4 %. Die Halbwertszeit der Gesamtradioaktivität beträgt 3,6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Teratogenität der Wirkstoffkombination lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es gibt weder Hinweise auf eine Potenzierung der von den einzelnen Wirkstoffen bekannten Effekte, noch treten zusätzliche Effekte auf.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial wurden mit der Kombination nicht durchgeführt. Jedoch lassen die präklinischen Daten für die einzelnen Wirkstoffe ebenfalls keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, 1N Salzsäure zur pH-Einstellung, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Combivent Lösung für einen Vernebler darf im Vernebelungsgerät nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnis aus Polyethylen zu 2,5 ml
Packungen zu 10 und 60 Einzeldosisbehältnisse

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

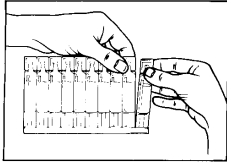
Hinweis für die Handhabung

Um den Behandlungserfolg zu gewährleisten, sind die Patienten in der korrekten Anwendung der Einzeldosisbehältnisse zu unterweisen. Nachfolgend sind die Hinweise für den Patienten angeführt, wie Combivent zu verwenden ist:

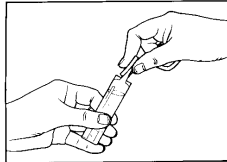
Combivent Lösung für einen Vernebler ist ausschließlich zur Inhalation mit Hilfe eines Respirators oder eines Düsen- bzw. Ultraschallverneblers bestimmt und darf nicht eingenommen werden. Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation Ihres Verneblungsgerätes.

Combivent ist gebrauchsfertig. Der Inhalt des Einzeldosisbehältnisses sollte für die Vernebelung nicht verdünnt werden.

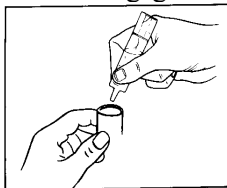
1. Verneblungsgerät vorbereiten. Bitte die Gebrauchsinformation des Verneblungsgerätes beachten.
2. Den Aluminiumbeutel öffnen und ein Einzeldosisbehältnis abtrennen.



3. Das Einzeldosisbehältnis durch Drehen der Spitze öffnen.



4. Den Inhalt des Einzeldosisbehältnisses in das dafür vorgesehene Behältnis des Verneblungsgerätes drücken.



5. Das Verneblungsgerät entsprechend der Gebrauchsinformation schließen und die Arzneimittellösung durch ruhiges, tiefes Einatmen inhalieren.
6. Nach erfolgter Inhalation bitte allfällige Lösungsreste aus dem Behältnis des Verneblungsgerätes entfernen. Das Verneblungsgerät entsprechend den Vorschriften der Gebrauchsinformation reinigen.

Da Combivent keine Konservierungsstoffe enthält, muss der Inhalt eines geöffneten Einzeldosisbehältnisses unmittelbar verbraucht werden, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden. Für jede Anwendung ist ein frisches Einzeldosisbehältnis zu verwenden. Wurde nicht die gesamte Lösung vernebelt, so ist das im Reservoir des Verneblungsgerätes verbliebene Arzneimittel zu verwerfen.

Es wird empfohlen, Combivent Lösung für einen Vernebler nicht mit anderen Arzneimitteln im selben Verneblungsgerät zu verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21541

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig