

ATROVENT

BROMURO DE IPRATROPIO

Solución para inhalación 0,025%

Broncodilatador Anticolinérgico

Composición

1 mL (20 gotas) de solución para inhalación contienen:

Bromuro de ipratropio 0,25 mg

Excipientes: Cloruro de benzalconio, edetato disódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), agua purificada c.s.

Indicaciones

ATROVENT está indicado como broncodilatador para el tratamiento de mantención del broncoespasmo asociado a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), incluyendo a la bronquitis crónica, enfisema y asma. Asociado con beta-agonistas inhalados está indicado en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con enfermedad obstructiva crónica, además de bronquitis crónica y asma.

Dosis y Administración

La dosis debe adecuarse según requerimiento individual y los pacientes debieran estar bajo supervisión médica durante el tratamiento. No se recomienda exceder la dosis tanto del tratamiento agudo como el de mantención.

Si el tratamiento no produce una mejoría significativa o si la condición del paciente empeora, se debe consultar al médico con el fin de determinar un nuevo esquema terapéutico. Se debe advertir a los pacientes que consulten al médico en caso de presentar disnea (dificultad para respirar).

De no indicarse otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis:

- Tratamiento de mantención:

Adultos (incluyendo adultos mayores) y adolescentes mayores de 12 años:

2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg bromuro de ipratropio anhidro) 3 a 4 veces al día

Niños entre 6 y 12 años:

Debido a la insuficiente información disponible en niños, se recomienda la siguiente dosis sólo bajo control médico:

1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg bromuro de ipratropio anhidro) 3 a 4 veces al día

Niños de 5 a 6 años:

Debido a la insuficiente información disponible en niños, se recomienda la siguiente dosis sólo bajo control médico:

0,4 – 1,0 mL (8 – 20 gotas = 0,1 – 0,25 mg bromuro de ipratropio anhidro) 3 a 4 veces al día

- Ataques agudos:

Adultos (incluyendo adultos mayores) y adolescentes mayores de 12 años:

2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg bromuro de ipratropio anhidro); se pueden administrar dosis repetidas 3 a 4 veces al día hasta que el paciente se encuentre estable. El intervalo entre dosis debe ser determinado por un médico.

ATROVENT puede administrarse en combinación con un beta-agonista inhalatorio.

Niños entre 6 y 12 años:

Debido a la insuficiente información disponible en niños, se recomienda la siguiente dosis sólo bajo control médico:

1,0 mL (10 a 20 gotas = 0,125 a 0,25 mg bromuro de ipratropio anhidro); se pueden administrar dosis repetidas hasta que el paciente se encuentre estable. El intervalo entre dosis debe ser determinado por un médico.

ATROVENT puede administrarse en combinación con un beta-agonista inhalatorio

Niños de 5 a 6 años:

Debido a la insuficiente información disponible en niños, se recomienda la siguiente dosis sólo bajo control médico:

0,4 – 1,0 mL (8 – 20 gotas = 0,1 – 0,25 mg bromuro de ipratropio anhidro); se pueden administrar dosis repetidas hasta que el paciente se encuentre estable. El intervalo entre dosis debe ser determinado por un médico.

ATROVENT puede administrarse en combinación con un beta-agonista inhalatorio

La dosis máxima diaria es de 2000 mcg (8 mL). 1 mL=250 mcg.

Las dosis diarias que superen los 2 mg en adultos y mayores de 12 años, y 1 mg en niños menores de 12 años deberán ser administradas bajo supervisión médica.

Instrucciones de uso

La dosis recomendada debe ser diluida en suero fisiológico salino a un volumen final de 3 – 4 mL, nebulizarla e inhalarla hasta acabar esta solución. La solución debe ser diluirse en el momento antes de cada uso; la solución sobrante debe ser descartada.

La administración puede depender del modo de inhalación y de la calidad de la nebulización.

La duración de la inhalación puede controlarse por el volumen de dilución.

ATROVENT® solución para inhalación puede administrarse con una variedad de nebulizadores disponibles comercialmente. En los casos en que se disponga de oxígeno de pared, la mejor forma de administrar la solución es a una velocidad de flujo de 6 a 8 litros por minuto.

ATROVENT® solución para nebulización y cromoglicato disódico solución para nebulización no deben administrarse simultáneamente con el mismo nebulizador, pues podría producirse precipitación [49].

Contraindicaciones

ATROVENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipatropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de ATROVENT®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que ATROVENT® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de ATROVENT® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones Oculares

ATROVENT® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho [51,54].

Ha habido reportes aislados de complicaciones oculares (como midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho y dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio es aerolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2 adrenérgico, tomó contacto con los ojos. [51,52].

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloridas asociadas a enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de ATROVENT®.

Se debe evitar que la solución o el vapor entren en contacto con los ojos. Se recomienda administrar la solución para nebulización mediante una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, esta debe ajustarse en forma adecuada. Los pacientes que puedan tener predisposición a glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Efectos renales y urinarios

ATROVENT® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga) [50].

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal [53].

Efectos locales

Este producto contiene el preservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas. [56,57]

Interacciones

La administración concomitante crónica de ATROVENT® solución con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante crónica de ATROVENT® con otros anticolinérgicos [58].

Los beta adrenérgicos y las preparaciones con xantinas pueden intensificar el efecto broncodilatador [22,23,27,30,59].

El riesgo de glaucoma agudo en pacientes con antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho (véase la sección Advertencias y precauciones especiales) puede aumentar cuando se administran simultáneamente bromuro de ipratropio nebulizado y beta miméticos [3,4,51,54].

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de ATROVENT durante el embarazo humano no ha sido establecida. Los beneficios de usar ATROVENT en un embarazo confirmado o sospechado deben evaluarse versus los posibles riesgos del feto. Los estudios no clínicos no han evidenciado efectos embriotóxicos o teratogénicos tras la inhalación o la aplicación intranasal a dosis considerablemente mayores a las recomendadas para el humano.

Lactancia

No se sabe si el bromuro de ipratropio pasa a la leche materna. Es poco probable que el bromuro de ipratropio llegue al lactante en cantidades importantes, especialmente al ser administrado en forma de aerosol. Sin embargo, se recomienda precaución al administrar ATROVENT a madres lactantes.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para el bromuro de ipratropio. Los estudios no clínicos realizados con bromuro de ipratropio no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (véase la sección Toxicología).

Efectos sobre la habilidad de manejar u operar maquinaria

No se han realizado estudios para medir el efecto sobre la habilidad de manejar o de operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de experimentar efectos no deseados como mareos, alteraciones de la acomodación, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con ATROVENT. Por lo tanto se debe tener precaución al conducir u operar maquinaria.

Efectos secundarios [3,4,11-13,19,20,58,60-65]

Muchos de los efectos adversos se pueden atribuir a las propiedades anticolinérgicas de ATROVENT®. Al igual que con todas las terapias inhaladas, ATROVENT puede evidenciar síntomas de irritación local. Las reacciones adversas fueron identificadas a partir de datos obtenidos en estudios clínicos y farmacovigilancia durante el período posterior a la aprobación del medicamento.

Los efectos secundarios más frecuentemente reportados en estudios clínicos fueron cefalea, irritación de garganta, tos, boca seca, alteraciones de la motilidad gastrointestinal (incluyendo constipación, diarrea y vómitos), náuseas y mareos.

Alteraciones del sistema inmune

- hipersensibilidad
- reacciones anafilactoideas

Alteraciones del sistema nervioso

- cefalea
- mareos

Alteraciones oculares

- visión borrosa
- midriasis
- aumento de la presión intraocular
- glaucoma
- dolor ocular
- halo visuales

- hiperemia conjuntival
- edema de cornea
- alteraciones de la acomodación

Alteraciones cardíacas

- palpitaciones
- taquicardia supraventricular
- fibrilación auricular
- aumento de la frecuencia cardíaca

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino

- irritación de garganta
- tos
- broncoespasmo
- broncoespasmo paradójico
- laringoespasmo
- edema faríngeo
- garganta seca

Alteraciones gastrointestinales

- boca seca
- náuseas
- Alteraciones de la motilidad gastrointestinal
- diarrea
- constipación
- vómitos
- estomatitis
- edema boca

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

- rash
- prurito
- angioedema
- urticaria

Alteraciones renales y urinarias

- retención urinaria

Sobredosis

No se han detectado manifestaciones específicas de sobredosis. Debido al amplio margen terapéutico y administración tópica de ATROVENT, no se espera la ocurrencia de síntomas anticolinérgicos serios. Pueden ocurrir manifestaciones sistémicas menores de acción anticolinérgica incluyendo sequedad bucal, alteraciones en la acomodación visual y aumento en la frecuencia cardíaca.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinérgicos
Código ATC: R03BB01

ATROVENT (bromuro de ipatropio) es un compuesto de amonio cuaternario con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolíticas). En estudios no clínicos parecen inhibir

los reflejos vagales antagonizando la acción de la acetilcolina, neurotransmisor liberado por el nervio vago. Los anticolinérgicos previenen el aumento de la concentración intracelular de Ca^{++} que se produce por la interacción de la acetilcolina con el receptor muscarínico ubicado en la musculatura lisa bronquial. La liberación de Ca^{++} es mediado por el sistema de segundo mensajero, que consiste en IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol) [66,67].

La broncodilatación después de la inhalación de ATROVENT (bromuro de ipratropio) es principalmente local y específica del pulmón y no de naturaleza sistémica [67].

Los datos preclínicos y clínicos no sugieren efectos nocivos de ATROVENT® (bromuro de ipratropio) sobre la secreción mucosa de las vías aéreas, la depuración mucociliar [68-71] o el intercambio de gases [72].

Estudios clínicos

En estudios comparativos de 85 90 días en pacientes con broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema) se observaron mejorías significativas en la función pulmonar dentro de los 15 minutos, que alcanzaron un pico a las 1-2 horas y persistieron hasta 4-6 horas [3,19,20].

Se ha demostrado el efecto broncodilatador de ATROVENT® en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con asma en estudios en adultos y niños mayores de ≥ 6 años. En la mayoría de estos estudios se administró ATROVENT® en combinación con un beta agonista inhalado [21-27,29-31,33,36,37,45].

Si bien los datos son limitados, se ha demostrado que ATROVENT® posee un efecto terapéutico en el tratamiento del broncoespasmo asociado con bronquiolitis viral y displasia broncopulmonar en lactantes y niños muy pequeños [39,41-44].

Farmacocinética

Absorción

El efecto terapéutico de ATROVENT se produce por una acción local en las vías aéreas. Los tiempos de broncodilatación y farmacocinética sistémica no son paralelos [74,75].

Tras la inhalación, generalmente de 10 al 30% de la dosis se deposita en los pulmones, dependiendo de la formulación y la técnica de inhalación [75-80]. La mayor parte de la dosis es ingerida y pasa al tracto gastrointestinal.

La porción de la dosis que se deposita en los pulmones alcanza la circulación rápidamente (en minutos) [81].

La excreción renal acumulada (0-24 hrs.) del compuesto original es de aproximadamente 46% de una dosis intravenosa, bajo el 1% para una dosis oral y de aproximadamente 3 a 13% de una dosis inhalada. Basados en estos datos, la biodisponibilidad sistémica total de la dosis inhalada de bromuro de ipratropio es de 2% y de 7-28% respectivamente [81-84].

Considerando lo anterior, las partes de la dosis ingeridas de bromuro de ipratropio no contribuyen de manera relevante a la exposición sistémica.

Distribución

Se calcularon los parámetros cinéticos que describen la disposición de ipratropio a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. Se observa una rápida declinación bifásica de las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución aparente en equilibrio (V_{dss}) es aproximadamente de 176 litros ($\approx 2,4 \text{ L/kg}$) [82]. La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es mínima (menos del 20%) [85,86]. La amina

cuaternaria ipratropio no atraviesa la barrera hematoencefálica [87]. Los datos no clínicos indican que el ipratropio, una amina cuaternaria, no atraviesa la placenta ni la barrera hematoencefálica [88-92].

Biotransformación

Tras la administración intravenosa, se metaboliza alrededor del 60% de la dosis, la mayor parte probablemente en el hígado por oxidación [93,94].

Los metabolitos conocidos, formados por hidrólisis, deshidratación o eliminación del grupo hidroximetil en la fracción de ácido trópico, muestran muy poca afinidad o ninguna con el receptor muscarínico y deben considerarse inactivos [95,96].

Eliminación

La semivida de la fase de eliminación terminal es de alrededor de 1,6 horas [81,82].

El ipratropio presenta una depuración total de 2,3 L/min y una depuración renal de 0,9 L/min [81,82].

En un estudio de balance de excreción, la excreción acumulada renal (6 días) de radioactividad relacionada al fármaco (incluyendo droga madre y todos los metabolitos) contribuyó con el 72.1% tras la administración endovenosa, 9.3% tras la administración oral y 3.2% tras inhalación. La radioactividad total excretada vía fecal fue de 6.3% tras la aplicación intravenosa, 88.5% tras la administración oral y 69.4% después de la inhalación. Con relación a la excreción de la radioactividad relacionada al fármaco tras la administración intravenosa, la principal vía de excreción fue la renal. La vida media de eliminación de la radioactividad relacionada al fármaco (compuesto de origen y metabolitos) es de 3.6 horas [93].

Toxicología

Se ha investigado exhaustivamente la tolerabilidad local y sistémica del bromuro de ipratropio en varias especies animales y a través de diversas vías de administración.

Toxicidad con dosis única

Se ha investigado la toxicidad aguda inhalatoria, oral e intravenosa en varias especies de roedores y no roedores [97-108].

Cuando se administró mediante inhalación, la dosis letal mínima en cobayos machos fue de 199 mg/kg [99]. En las ratas, no se observó mortalidad con las dosis más elevadas técnicamente factibles (es decir, 0,05 mg/kg después de 4 horas de la administración o de 160 pulsaciones de bromuro de ipratropio, 0,02 mg/pulsación [100,101,108].

Los valores de la DL50 oral para el ratón, la rata y el conejo fueron de 1585, 1925 y 1920 mg/kg, respectivamente [103,106]. Las DL50 intravenosas para el ratón, la rata y el perro fueron, respectivamente, de 13,6; 15,8 y aproximadamente 18,2 mg/kg [103,105,106]. Los signos clínicos fueron midriasis, sequedad de la mucosa oral, disnea, temblor, espasmos y/o taquicardia.

Toxicidad con dosis repetidas

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, conejos, perros y en monos Rhesus [109-134].

En estudios por vía inhalatoria de hasta 6 meses en ratas, perros y monos Rhesus, la dosis sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 0,38 mg/kg/día [124], 0,18 mg/kg/día [132] y 0,8 mg/kg/día [123], respectivamente. En el perro se observó sequedad de la mucosa oral y taquicardia. No se observaron lesiones histopatológicas relacionadas con el fármaco

en el sistema broncopulmonar ni en ningún otro órgano. En la rata, la NOAEL tras 18 meses de administración oral fue de 0,5 mg/kg/día [133].

Los estudios de toxicidad inhalatoria con dosis repetidas realizados en ratas hasta 6 meses y en perros hasta 3 meses con otras formulaciones (formulación intranasal, propelente alternativo HFA 134a y formulación con lactosa en polvo) no revelaron información adicional sobre el perfil de toxicidad general del bromuro de ipratropio [135-142].

La administración intranasal hasta 6 meses mostró un nivel sin efecto (NOEL) >0,20 mg/kg/día en perros [143,144] y confirmó los datos de estudios anteriores con administración intranasal hasta 13 semanas [145]. Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de bromuro de ipratropio demostraron que los perfiles toxicológicos de la formulación con HFA y la formulación convencional con CFC son similares [146-149].

Tolerancia local

La solución acuosa de bromuro de ipratropio (0,05 mg/kg) fue bien tolerada localmente cuando se administró a ratas por vía inhalatoria (administración única durante 4 horas) [108]. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, el bromuro de ipratropio fue bien tolerado localmente.

Inmunogenicidad

En el cobayo no se han demostrado anafilaxia activa ni reacciones anafilácticas pasivas [150].

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No hubo evidencia de genotoxicidad in vitro (prueba de Ames) ni in vivo (prueba del micronúcleo, prueba de dominancia letal en ratones, ensayo citogenético en células de la médula ósea del hámster chino) [150-156].

No se demostraron efectos oncógenos ni carcinógenos en estudios a largo plazo realizados en ratones y ratas [157,158].

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Se han realizado estudios para investigar la posible influencia del bromuro de ipratropio sobre la fertilidad, la toxicidad fetal y embrionaria, y el desarrollo peri y posnatal en ratones, ratas y conejos [89,91,92,159-169].

Las dosis orales elevadas, por ejemplo, de 1000 mg/kg/día en ratas [162] y de 125 mg/kg/día en conejos [166] resultaron maternotóxicas en ambas especies y embrio y fetotóxicas en la rata, en la que se observó disminución del peso fetal. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento.

Las dosis más elevadas técnicamente factibles para inhalación de la solución para inhalación presurizada aerosol dosificador, de 1,5 mg/kg/día en ratas [164] y de 1,8 mg/kg/día en conejos [92], no mostraron efectos adversos sobre la reproducción.

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

Almacenar en un lugar seguro y fuera del alcance de los niños.

Listado de referencias bibliográficas

1. Dejaegher P, Demedts M, Rochette F, Veken Jvd. Effects of 40 mcg and 400 mcg of ipratropium bromide in obstructive lung disease. Acta Clin Belg 1984;39:136-40. (P85-0272)

2. Maesen FPV, Smeets JJ, Bernsen R, Cornelissen PJG. Ipratropium bromide (Atrovent) as inhalation powder. A double-blind study of comparison with ipratropium as a pressure aerosol in patients with reversible airways obstruction. *Allergy* 1986;41:37-42. (P86-2920)
3. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM, et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am J Med* 1986;81:81-90. (P87-0454 / MF-Nr. 0086)
4. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Busse WW, Bush RK, Falliers CJ, et al. Use of ipratropium bromide in asthma. Results of a multi-clinic study. *Am J Med* 1986;81:61-6. (P87-1168 / MF-Nr. 0238)
5. Gimeno F, Veenen Rv, Berg WC, Steenhuis EJ. Placebo controlled comparison of the bronchodilator effects of ipratropium bromide (Atrovent) inhaled as a dry powder and by metered dose inhaler in chronic obstructive pulmonary disease. *Symp on Anticholinergic Therapy - The State of the Art, Stratford-upon-Avon 8-9 Sep 1986* *Postgrad Med J* 1987;63:20a. (P88-0983)
6. Waite DA. Comparison of Duovent with salbutamol in chronic asthmatics - a long term study in community practice. *Postgrad Med J* 1987;63:4a-A9. (P88-1014 / MF-Nr. 0263)
7. Gimeno F, Veenen Rv, Berg WC, Steenhuis EJ. A placebo-controlled comparison between the bronchodilatory effects of ipratropium bromide inhaled as a dry powder and by metered dose inhaler in chronic obstructive pulmonary disease. *45th Ann Cong of the ACAI, Los Angeles 12-16 Nov 1988* *Ann Allergy* 1988;61(5):341-3. (P89-0111)
8. Ulrik CS, Backer V, Bach-Mortensen N. Bronchodilating effect of ipratropium bromide (IB) inhalation powder and aerosol in children and adolescents with stable bronchial asthma. *1st Ann Cong of the European Respiratory Society, Brussels, 21 - 26 Sep 1991* *Eur Respir J* 1991;4:241s. (P91-6930)
9. Schayck Cv, Rutten-van Moelken MOMH, Doorslaer Ev, Folgering H, Weel Cv. Two-year bronchodilator treatment in patients with mild airflow obstruction. *Chest* 1992;102(5):1384-91. (P92-7652)
10. Schayck Cv, Dompeling E, Herwaarden Cv, Folgering H, Akkermans RP, Broek PJJ vd, et al. Continuous and on demand use of bronchodilators in patients with non-steroid dependent asthma and chronic bronchitis: four-year follow-up randomized controlled study. *Br J Gen Pract* 1995;45(394):239-44. (P95-9194)
11. Harnisch GJ, Nath AR, Lockwood P, Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, et al. A study to compare the efficacy of Atrovent DPI with that of Atrovent metered dose inhaler MDI in adult asthmatic patients. Lee TY, Chen CM, Lee CN, Chiang YC, Chen HY. Compatibility and osmolality of inhaled N-acetylcysteine nebulizing solution with fenoterol and ipratropium. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(8):828-833. (P05-06863). (U88-0099)
12. Brophy CJ. A phase III double-blind, placebo-controlled study of the safety and acceptability of atrovent dry powder (40 mcg) in asthma. (U89-0375)
13. Humphreys DM. Atrovent Aerocaps - Clinical expert report PL 0015/0156. (U91-0661)
14. Kurland C, Fagan N, Ghafouri M, Baird D. Multiple dose comparison of ipratropium bromide HFA-134a and ipratropium bromide CFC in a 12-week, double-blind, parallel group study in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U97-3000)
15. Towse LJ, Lowe L. A multiple dose comparison of ipratropium bromide HFA-MDI and Atrovent MDI in a 12 week, double-blind, parallel group study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U98-0008)
16. Harrison AJ, Lowe L, Humphreys DM, Jirou-Najou JL. A multiple dose comparison of ipratropium bromide HFA-MDI and Atrovent MDI in a 12 week, double-blind, parallel group study in patients with bronchial asthma. (U98-0062)

17. Harrison AJ, Lowe L. A multiple dose comparison of ipratropium bromide HFA-MDI and Atrovent MDI in a 12-week, double-blind, parallel group study in paediatric patients with bronchial asthma. (U98-0129)
18. Wilson JD. Atrovent AP metered aerosol (21 mcg): expert report on the clinical documentation, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. (U99-0138)
19. Brown D, Fagan N, Jaeger J, Mansbridge C, Menjoge S, Morgenstern P. A Randomized, Double-Blind, Parallel Comparison of ATROVENT? (Ipratropium bromide) Inhalation Solution with Metaproterenol Inhalation Solution Following Single-Dose and Chronic Administration (85 days) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (U91-0866)
20. Jaeger J, Mansbridge C, Menjoge S, Morgenstern P, Serby C. A Randomized, Double-Blind, Parallel Comparison of ATROVENT? (Ipratropium bromide) Inhalation Solution and Placebo Inhalation Solution When Each is Added to ALUPENT? Inhalation Solution for Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (U91-0867)
21. Ward MJ, Fentem PH, Smith WHR, Davies D. Ipratropium bromide in acute asthma. *Br Med J* 1981;282:598-600. (P81-0061)
22. Leahy BC, Gomm SA, Allen SC. Comparison of nebulized salbutamol with nebulized ipratropium bromide in acute asthma. *Br J Dis Chest* 1983;77:159-63. (P84-0246)
23. Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985;88:24-9. (P85-4527)
24. Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985;107:605-8. (P86-0614)
25. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64. (P87-2246)
26. Reisman J, Galdes-Sebalt M, Kazim F, Canny G, Levison H. Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children. 44th Ann Mtg of the American Academy of Allergy and Immunology, Anaheim 11-16 Mar 1988. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:16-20. (P88-0948)
27. Roeseler J, Reynaert MS. A comparison of fenoterol and fenoterol - ipratropium nebulisation treatment in acute asthma. A short report. *Acta Ther* 1987;13:571-8. (P88-1131)
28. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(6):1012-8. (P89-0851)
29. Higgins RM, Stradling JR, Lane DJ. Should ipratropium bromide be added to beta-agonists in treatment of acute severe asthma? *Chest* 1988;94(4):718-22. (P89-1261)
30. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989;1:1418-20. (P89-1283 / MF-Nr. 0459)
31. Summers QA, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990;97(2):425-9. (P90-0819)
32. Brophy C, Ahmed B, Bayston S, Arnold A, McGivern D, Greenstone M. How long should Atrovent be given in acute asthma? *Thorax* 1998;53(5):363-7. (P98-4874)
33. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *Br Med J* 1998;317(7164):971-7. (P98-9345)

34. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995;126(4):639-45. (P95-0921)
35. Kazim F. Statistical report: Atrovent by inhalation in asthmatic children, a dose response study. (U86-0925)
36. Davis A, Vickerson F, Worsley G, Mindorff C, Kazim F, Levison H. Clinical and laboratory observations. Determination of dose response relationship for nebulised ipratropium in asthmatic children. *J Pediatr* 1984;105:1002-5. (P85-0670)
37. Lenney W, Evans NAP. Nebulized salbutamol and ipratropium bromide in asthmatic children. *Br J Dis Chest* 1986;80:59-65. (P86-1870)
38. Isturiz G, Mendez R, Herrera H. Comparison of the bronchodilatory effect of nebulised ipratropium bromide and fenoterol in children with acute crisis of asthma. (U86-0985)
39. Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC, Henry RL. Nebulised ipratropium bromide in wheezy infants and young children. *Eur J Respir Dis* 1983;64:494-8. (P84-0252)
40. Ducharme FM, Davis GM. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *Ann Mtg of the Society for Pediatric Research, San Diego, May 1995; Ambulatory Pediatric Association Mtg, San Diego, May 1995; Canadian Pediatric Society Mtg, Montreal, Jun 1995* *J Pediatr* 1998;133(4):479-85. (P98-10251)
41. Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC, Henry RL, Elphick MC. NEBULISED THERAPY IN ACUTE SEVERE BRONCHIOLITIS IN INFANCY. *Arch Dis Child* 1983;58:279-83. (P83-0211)
42. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-6. (P85-1299)
43. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987;111:278-82. (P88-0431)
44. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1137-42. (P91-0327)
45. Phillips VJ, Hide DW, Brennan P, Dodge JA. A dose response study of Ipratropium bromide and Fenoterol nebuliser solution in asthmatic children. (U86-0495)
46. Hood S, Nicholls MG, Gilchrist NL. Cough with angiotensin converting-enzyme inhibitors. *NZ Med J* 1987;100:6-7. (P89-0252)
47. Epstein SW, Manning CPR, Ashley MJ, Corey PN. Survey of the clinical use of pressurized aerosol inhalers. *Can Med Assoc J* 1979;120(7):813-6. (R94-1111)
48. Lee TY, Chen CM, Lee CN, Chiang YC, Chen HY. Compatibility and osmolality of inhaled N-acetylcysteine nebulizing solution with fenoterol and ipratropium. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(8):828-33. (P05-06863)
49. Johannsen U, Reisert G, Niessing J, Charles BG. Compatibility of Atrovent nebulizer solution 0.5 mg/2 ml in unit dose vials with Intal nebulizer solution 20 mg/2 ml in unit-dose ampoules. (U94-0305)
50. Molkenboer JFWM, Lardenoye JG. The effect of Atrovent in micturition function: double-blind cross-over study. *Scand Symp on Chronic Obstructive Airways Disease, Stockholm 31 Aug - 2 Sep 1978* *Scand J Respir Dis* 1979;103:154-8. (P79-0072 / MF-Nr. ATRO0021)
51. Kalra L, Bone MF. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. *54th Ann Sci Assy, Anaheim 3-7 Oct 1988* *Chest* 1988;93:739-41. (P88-1284 / MF-Nr. 0278)

52. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, Gibson JM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol.Br Med J 1992;304(6818):40-1. (P92-0809)
53. Mulherin D, FitzGerald MX. Meconium ileus equivalent in association with nebulised ipratropium bromide in cystic fibrosis.Lancet 1990;335(8688):552. (P90-0598 / MF-Nr. 0742)
54. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, Gibson JM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol.Br Med J 1992;304(6818):40-1. (P92-0809 / MF-Nr. 3512)
55. Iacono P, Wald F, Jaehnig P. Phase IIIb, 12-week, open, randomised, parallel group comparison of safety of the combination of ipratropium bromide (20 mcg) and fenoterol hydrobromide (50 mcg), inhaled from an MDI formulated either with the new propellant HFA-134a or with CFC propellants, in patients with chronic airways obstruction. (U98-0052)
56. Beasley CRW, Rafferty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution.Br Med J 1987;294:1197-8. (P87-1570)
57. Zhang YG, Wright WJ, Tam WK, Nguyen-Dang TH, Salome CM, Woolcock AJ. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects.Am Rev Respir Dis 1990;141(6):1405-8. (P90-1866)
58. Unknown. Atrovent inhalation solution (ipratropium bromide): integrated summary of safety (new drug application). (U95-3040)
59. Bleecker ER, Johns M, Britt EJ. Greater bronchodilator effects of ipratropium compared to theophylline in chronic airflow obstruction.Chest 1988;94:3S. (P89-0858 / MF-Nr. 0434)
60. Scheufler G. Ophthalmotometry, pupil diameter and visual accommodation following repeated administration of SCH-1000 MDI in patients with glaucoma.Int Symp, Killarney 19-21 Sep 1974, Workshop 8Postgrad Med J 1975;51:132. (P75-0129 / MF-Nr. ATRO0009)
61. Thumm HW. Ophthalmic effects of high doses of SCH-1000 MDI in healthy volunteers and patients with glaucoma.Int Symp, Killarney 19-21 Sep 1974, Workshop 8Postgrad Med J 1975;51:132-3. (P75-0130 / MF-Nr. ATRO0009)
62. Nizami RM, Chapman KR. Clinical safety of ipratropium bromide.Symp on Anticholinergic Therapy with Atrovent, Toronto Mar 1983, P39-45 1983;39. (P84-0256 / MF-Nr. BTEC0038)
63. Golisch W. Expert statement concerning heart rate and rhythm disorder events reported with Atrovent-Ipratropium bromide. (U02-0226)
64. Viel K, Westhof B, Bitz K. Periodic Safety Update ReportI: Atrovent metered aerosol 20 mcg, Atrovent metered aerosol 40 mcg, Atrovent metered aerosol 20 mcg HFA, Atrovent solution for inhalation 0.025%, Atrovent unit dose vials 250 mcg, Atrovent unit dose vials 500 mcg, Atrovent inhalets 20 mcg, Atrovent inhalets 40 mcg, Atrovent nasal spray 0,03%, Atrovent nasal spray 0,06% (period covered: 21 November 1999 to 20 November 2004). January 18, 2005. (U05-0001)
65. Richardson WN, Dewberry H, Mueller R. Integrated safety summary: Atrovent metered-dose inhaler with alternative propellants: Ipratropium bromide. (U98-0194)
66. Racke K, Matthiesen S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology.Pulm Pharmacol Ther 2004;17(4):181-98. (P08-03752)
67. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease.Am Rev Respir Dis 1986;134(6):1289-314. (P94-6368 / MF-Nr. 4763)
68. Francis RA, Thomson ML, Pavia D, Douglas RB. Ipratropium bromide: mucociliary clearance rate and airway resistance in normal subjects.Br J Dis Chest 1977;71:173-8. (P77-0094 / MF-Nr. ATRO0014)
69. Sackner MA, Chapman GA, Dougherty RD. Effects of nebulised ipratropium bromide and atropine sulphate on tracheal mucous velocity and lung mechanics in anaesthetised dogs.Respiration 1977;34:181-5. (P77-0117 / MF-Nr. ATRO0016)

70. Pavia D, Bateman JRM, Sheahan NF, Clarke SW. Clearance of lung secretions in patients with chronic bronchitis: effect of terbutaline and ipratropium bromide aerosols. *Eur J Respir Dis* 1980;61:245-53. (P80-0181 / MF-Nr. ATRO0029)
71. Wanner A. Effect of ipratropium bromide on airway mucociliary function. *Am J Med* 1986;81:23-7. (P87-1173 / MF-Nr. 0164)
72. Gross NJ, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxaemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with a beta-adrenergic agent. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1091-4. (P87-5707 / MF-Nr. 0217)
73. Iacono P, Guemas E. Meta-analysis comparing pharmacodynamic and safety profiles of placebo MDIs using either HFA-134a or a CFC mixture in four dose-confirmation studies. (U97-0001)
74. Newman SP. Can lung deposition data act as a surrogate for the clinical response to inhaled asthma drugs? *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(6):529-37. (P00-01736 / MF-Nr. 11242)
75. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(5):396-418. (P94-1279 / MF-Nr. 4733)
76. Short MD, Singh CA, Few JD, Studdy PR, Heaf PJD, Spiro SG. The labelling and monitoring of lung deposition of an inhaled synthetic anticholinergic bronchodilating agent. *Chest* 1981;80:918-21. (P81-0099 / MF-Nr. ATRO0033)
77. Timsina MP, Martin GP, Marriott C, Ganderton D, Yianneskis M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1994;101(1/2):1-13. (P94-0171 / MF-Nr. 4545)
78. Chrystyn H. Standards for bioequivalence of inhaled products. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(1):1-6. (P94-0306 / MF-Nr. 4565)
79. Dolovich M. Lung dose, distribution, and clinical response to therapeutic aerosols. *Aerosol Sci Technol* 1993;18(3):230-40. (P94-5564 / MF-Nr. 4608)
80. Newman SP. Lung deposition of Berodual from metered dose inhalers formulated with either CFCs or HFA-134a. (U95-0166)
81. Ensing K, Zeeuw Rd, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(2):189-94. (P89-0571 / MF-Nr. 0411)
82. Cornelissen PJG, Ensing K, Zeeuw Rd, Nossent GD, Koeter GH. Pharmacokinetic studies of ipratropium bromide in healthy volunteers. (U86-0434)
83. McGregor TR, Serby CW, Menjoge SS, Alexander KM. Report on Clinical Trial. A Single-Dose, Double-Blind, Crossover, Pharmacokinetic Trial to Assess the Pattern of Absorption and Excretion of a Combination of Ipratropium Bromide and Albuterol Sulfate (Combivent Inhalation Aerosol 21 mcg/120 mcg) Compared to the Active Ingredients Individually. (U92-0550)
84. Ding A, Toor Bv, Weckesser G, Leimer HG. Pharmacokinetics after single inhalation of 2 x 20 and 2 x 40 mcg ipratropium bromide HFA-MDI, placebo HFA-MDI and 2 x 20 mcg ipratropium bromide CFC-MDI in a crossover study in healthy volunteers. (U96-0020)
85. Wahl D. Protein binding of SCH 1000. (U80-0219)
86. Sardi ED, MacGregor TR. Interspecies comparison of ¹⁴C-ipratropium bromide protein binding. (U91-0206)
87. Foerster HJ, Kramer I, Pook K, Wahl D. Studies on pharmacokinetics and biotransformation of ipratropium bromide in rats and dogs. *Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Ipratropiumbromid bei Ratte und Hund. Arzneimittelforschung* 1976;26:992-1005. (P76-0064 / MF-Nr. ATRO0011, TRE 0131)

88. Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW. Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med* 2003;10(4):295-8. (P04-06094)
89. Niggeschulze A, Palmer AK. Reproductive toxicological investigations with ipratropium bromide. *Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Ipratropiumbromid. Arzneimittelforschung* 1976;26:989-92. (P76-0063 / MF-Nr. ATRO0010, TRE 0131)
90. Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ipratropium bromide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and chronic bronchitis. *Drugs* 1980;20:237-66. (P80-0132)
91. Niggeschulze A, Stoetzer H. Testing of the substance SCH 1000 for its effects on rats in the perinatal and postnatal phase. (U74-0103)
92. Unknown. Effect of SCH 1000 (Administered by inhalation) on pregnancy of the new zealand white rabbit. (U74-0111)
93. Adlung J, Hoehle KD, Zeren S, Wahl D. Studies on pharmacokinetics and biotransformation of ipratropium bromide in man. *Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Ipratropiumbromid am Menschen. Arzneimittelforschung* 1976;26:1005-10. (P76-0065 / MF-Nr. ATRO0011, TRE 0131, TRS 0046)
94. Unknown. Metabolic distribution in human urine following inhalation of Sch 1000 - 14C. 1973 Dec 12. (U73-0141)
95. Massey KL, Gotz VP. Ipratropium bromide. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:5-12. (P86-2976)
96. Ensinger HA, Wahl D, Brantl V. Radioreceptor assay for determination of the antimuscarinic drug ipratropium bromide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:459-62. (P88-1059 / MF-Nr. 0273, TRS 0077)
97. Unknown. Investigation Report (A 0287/024). Acute Toxicity Determination of the Substance SCH 1000 Using Subcutaneous Administration to Mongrel Dogs. (U67-0116)
98. Unknown. Investigation Report (A 0287/022). Acute Toxicity Determination of the Substance SCH 1000 Using Oral Administration to Mongrel Dogs. (U67-0121)
99. Muacevic G. Acute inhalation toxicity of aqueous solutions of SCH 1000 in male guinea-pigs. (U71-0089)
100. Muacevic G. Metered aerosol with Sch 1000: acute inhalation toxicity in rats. (U72-0196)
101. Unknown. Acute inhalation toxicity to the rat of SCH 1000. (U73-0130)
102. Unknown. The acute inhalation toxicity of SCH 1000 to primates. (U73-0132)
103. Kast A. Acute toxicity of SCH 1000 in rats, mice and rabbits. (U74-0105)
104. Ganz H, Weisse I. Acute oral toxicity test (LD 50) with the anticholinergic substance SCH 1000 BR in beagles. (U75-0146)
105. Ganz H. Acute intravenous toxicity study (LD 50) with the anticholinergic agent SCH 1000 BR in beagles. (U75-0148)
106. Koellmer H, Knappen F. Acute oral and intravenous toxicity of the anticholinergic agent SCH 1000 BR in the mouse and rat. (U75-0155)
107. Paul W. Sch-1000-BR Hydrate (Charge-No. 406353) Acute Toxicity Study after Oral Administration in Chbb: THOM (SPF) Rats. (U85-0169)

108. Koellmer H, Tilov T. Atrovent inhalant solution: Acute tolerability study by inhalation in rats. (U90-0030)
109. Sarafana L, Clark GC, Stoetzer H. Toxicological studies on ipratropium bromide. Toxikologische Untersuchungen mit Ipratropiumbromid. Arzneimittelforschung 1976;26:985-9. (P76-0062 / MF-Nr. ATRO0010, TRE 0131)
110. Stoetzer H. Subacute Toxicity with Sch 1000 on Rats. Oral Administration. (U67-0111)
111. Stoetzer Hea. Subacute Toxicity Studies of the Compound Sch 1000. Subcutaneously Administered to Rats. (U67-0112)
112. Unknown. Study Report (A 0287/023). One-Month Toxicity Study of SCH 1000 Orally Administered to Dogs. (U67-0118)
113. Unknown. Tables and Graphs for Study Report (A 0287/026). One Month-Toxicity Study of Subcutaneously Administered SCH 1000 in Dogs. (U67-0120)
114. Hackenberg U. Study report (A 0287/034) Supplement to Study report A 0287/026 One-month toxicity study of Subcutaneously administered Sch 1000 in Dogs. (U68-0090)
115. Stoetzer Hea. First chronic toxicity test of the substance SCH 1000 in rats following oral administration. (U70-0230)
116. Stoetzer H. Chronic toxicity studies II with the compound SCH 1000 BR in rats following peroral administration. (U70-0232)
117. Stoetzer Hea. Chronic toxicity test in dogs of the substance SCH 1000 BR using oral administration. (U70-0233)
118. Unknown. SCH 1000 - repeated daily inhalation exposure to rhesus monkeys for 42 days. (U71-0080)
119. Stoetzer Hea. Chronic toxicity study with the substance SCH 1000 BR using oral administration in male dogs for a period of 52 weeks. (U71-0084)
120. Stoetzer Hea. Subacute toxicity study of SCH 1000 BR in male dogs following oral administration duration 13 weeks. (U72-0199)
121. Coombs DW, Clark GC, Cobb LM. The toxicity to rats of SCH 1000 administered by inhalation over a period of 30 days. (U73-0139)
122. Unknown. 3-month toxicity study of SCH 1000 administered in aerosol form to dogs. (U73-0142)
123. Unknown. The administration by inhalation to rhesus monkeys of the bronchodilator SCH 1000 over a period of six months. (U74-0109)
124. Unknown. The administration of SCH 1000 to rats by inhalation over a period of 26 weeks. (U74-0113)
125. Stoetzer H, Koellmer H, Weisse I, Froelke W, Guenard J, Tilov T. Subacute toxicity study on the substance KAS granules with Sch 1000-BR in rats, with oral administration - duration: 13 weeks. (U74-0147)
126. Kast A. Subacute toxicity with compound Sch 1000 on rats, oral administration. (U75-0147)
127. Kast A. Subacute toxicity with SCH 1000-br on rabbits oral administration. (U75-0149)
128. Kast A. Subacute toxicity with compound SCH 1000-br per inhalation on rats. (U75-0151)
129. Kast A. Chronic toxicity with compound SCH 1000-br on rats, oral administration per feed. (U75-0160)

130. Kast A, Tsunenari Y, Honma M, Nishikawa J, Shibata T. Acute, subacute and chronic toxicity studies of ipratropium bromide on rats, mice and rabbits. (U77-0179)
131. Koellmer H, Froelke W, Guenard J. Subacute toxicity study of SCH 1000-Br metered dose inhaler with inhalant administration to rats Duration: 6 weeks. (U78-0176)
132. Koellmer H. Subacute toxicological inhalation study with SCH 1000-BR powder aerosol in dogs, 13 weeks duration. (U80-0216)
133. Kreuzer H, Froelke W, Guenard J, Tilov T. Chronic toxicity study of the compound SCH 1000 br in rats (oral administration. (U80-0218)
134. Koellmer Hea. Sch 1000 BR: 4-week intravenous toxicity study in beagles. (U82-0274)
135. Fahmi OA. Report on Pharmacokinetic Portion of Toxicology Trial 91-101: 26 week Nose-Only Toxicity Study of Ipratropium Bromide Nasal Spray Solution in Rats. (U93-0138)
136. Emmerling D, Lynch ME, Brooker MJ, Ryan MJ, Toft JD. 26-week nose-only inhalation toxicity study of ipratropium bromide nasal spray in rats (BIPI Project No. 91-101; BAT No. SC920001) (6 volumes). (U93-0497)
137. Fahmi OA, MacGregor TR. Report on pharmacokinetic portion of toxicology trial 92-129: 13-week inhalation subchronic toxicity study of ipratropium bromide powder aerosol in the dog. (U94-3083)
138. MacGregor TR, Fahmi OA. Report on pharmacokinetic portion of toxicology trial 92-127: Ninety-day nose-only inhalation toxicity study on ipratropium bromide lactose inhalation blend in the rat. (U94-3125)
139. Emmerling DC, Barthel CH, Ball DJ, Brooker MJ, Lynch ME, Ryan MJ. Thirteen-week inhalation subchronic toxicity study of ipratropium bromide powder aerosol in the dog. (U94-3145)
140. Rajendran N, Aranyi C, Pack FD, Ball DJ, Johnson W. Ninety-day nose-only inhalation toxicity study on ipratropium bromide lactose inhalation blend in the rat. (U95-3001)
141. MacGregor TR, Fahmi OA. Report on pharmacokinetic portion of toxicology trial 40006-01: a thirteen week inhalation (nose-only) toxicity study in rats with Atrovent HFC-134a formulation conducted at IITRI. (U95-3316)
142. Ball DJ, Pack FD, Rajendran N, Gerhart JM, Aranyi C. Thirteen-week inhalation (nose-only) toxicity study in rats with Atrovent HFC 134a formulation. (U96-3000)
143. Fahmi OA. Report on Pharmacokinetic Portion of Toxicology Trial 91-102: 26-Week Intranasal Toxicity Study in the Dog with Ipratropium Bromide Nasal Spray Solution (0.03%, 0.06 % and 0.12%). (U93-0139)
144. Ball DJ, Wyand S. 26-week intranasal toxicity study in the dog with ipratropium bromide nasal spray solution (0.03 %, 0.06 % and 0.12 %) (BIPI Project No. 91-102) (2 volumes). (U93-0498)
145. Bailey D. 3 month intranasal toxicity study in the dog with ipratropium bromide. (U88-0564)
146. McGregor TR, Fahmi OA. Report on Pharmacokinetic Portion of Toxicology Trial 93-153: Fourteen-Day Nose Only Inhalation Toxicity Study with Atrovent HFA-134a Formulation in Rats. (U93-0846)
147. McGregor TR, Fahmi OA. Report on the Pharmacokinetic Portion of Toxicology Trial 93-155: Fourteen-Day Inhalation Range-Finding Toxicity Study in the Dog on Ipratropium Bromide Formulated as a Solution MDI Using Alternate Propellant 134a. (U93-0956)
148. Rajendran N, Ball D, Pack F. Fourteen day (nose only) inhalation toxicity study with Atrovent HFC-134a formulation in rats. (U94-3031)

149. Ball D, Stoltz, Emmerling. 14-day inhalation range finding toxicity study in the dog on ipratropium bromide formulated as a solution MDI using alternate propellant 134a. (U94-3032)
150. Hoshina Kea. Antigenicity and mutagenicity tests of bronchospasmodila or Ipratropium bromide (SCH 1000). (U78-0177)
151. Evans HJ, O'Riordan ML. Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. In: Kilbey BJ, editor. Handbook of Mutagenicity Test Procedures. Amsterdam: Elsevier 1977;261-74. (R94-1140)
152. Baumeister M. Mutagenicity study of the compound SCH 1000 BR (AMES-test). (U80-0217)
153. Ellenberger J. Investigation of the point mutagenic activity of SCH 1000-BR in Salmonella typhimurium. (U80-0224)
154. Holmstrom M, McGregor DB, Cuthbert JA. Micronucleus test of SCH 1000 br project no. 703292 and extension 1. (U81-0206)
155. McGregor DB, Willins MJ. Dominant lethal study in mice of SCH 1000. (U81-0207)
156. McGregor DB, Willins MJ. Cytogenetic study in chinese hamsters. (U81-0208)
157. Weisse I, Bergmann B, Knappen F, Drommer W, Trautwein G, Kreuzer H. Carcinogenicity study with the substance SCH 1000-BR in mice with oral administration, duration: 107 weeks. (U81-0209)
158. Knappen F, Tilov T, Bergmann B, Kreuzer H. Carcinogenicity study of the substance Sch 1000-Br in rats with oral administration, duration: 114 weeks. (U81-0210)
159. Niggeschulze A. Tetratological study of the compound SCH 1000 in rabbits (Small Russian Breed). (U68-0086)
160. Niggeschulze A. Teratological study of SCH 1000 in rats and mice. (U68-0087)
161. Niggeschulze A. Tetratological study of the compound Sch 1000 in Rats (Supplementary repeat study). (U68-0089)
162. Kast A. Teratological testing with the compound SCH 1000 in rats. (U72-0198)
163. Niggeschulze A, Stoetzer H. Testing of the substance Sch 1000 for fertility and general reproductive performance in rats. (U73-0138)
164. Unknown. Effect of SCH 1000 metered aerosol on pregnancy of the rat. #. (U74-0112)
165. Kast A. Teratological testing with SCH 1000-br on rats, oral administration. (U75-0150)
166. Kast A. Teratological testing with SCH 1000-br on rabbits, oral administration. (U75-0161)
167. Kast A. Reproduction studies of Ipratropium bromide (SCH 1000-br) on rats, oral administration through perinatal and postnatal period (Segment III). (U76-0158)
168. Nishimura M, Kast A, Tsunenari Y. Reproduction studies of ipratropium bromide on rats and rabbits. (U77-0180)
169. Kast A. Reproduction studies with the compund SCH 1000 br given before and during early period of gestation to rats by gastric intubation. (U77-0183)