EURIM PHARM

BERODUAL N DOSIER-AEROSOL

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Berodual N Dosier-Aerosol

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Bronchospasmolytika/Antiasthmatika

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

1 Aerosolstoß enthält:

21 µg Ipratropiumbromid 1 H_2O (entspricht 20 µg Ipratropiumbromid)

50 µg Fenoterolhydrobromid

3.3 Weitere Bestandteile

Norfluran, Ethanol (Alkohol), Citronensäure, Wasser.

4. Anwendungsgebiete

Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen:

Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.

Zur Vorbereitung („Lungenöffnung") und Unterstützung einer Aerosoltherapie mit Kortikosteroiden, Sekretomukolytika, Solen, Cromoglicinsäure (DNCG) und Antibiotika.

Hinweis

Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.

5. Gegenanzeigen

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Berodual N Dosier-Aerosol, einem der Inhaltsstoffe oder anderen Atropinderivaten, bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Tachyarrhythmie darf das Arzneimittel nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit frischem Herzinfarkt und/oder schweren koronaren Herzerkrankungen, Myokarditis, insbesondere bei Vorliegen einer Tachykardie, sowie bei Hyperthyreose, Phäochromozytom, unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage ist die Behandlung mit Berodual N Dosier-Aerosol – speziell bei Überschreiten der empfohlenen Dosierung – ärztlich besonders abzuwägen.

Bei Patienten mit Engwinkelglaukom ist die Behandlung mit Berodual N Dosier-Aerosol sorgfältig abzuwägen und besonders darauf zu achten, dass das Arzneimittel nicht in die Augen gerät. Der Einsatz sollte ebenfalls sorgfältig abgewogen werden bei Patienten mit Prostatahyperplasie bzw. Harnblasenhalsverengung (siehe „Nebenwirkungen") sowie bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz.

Hinweis

Da der Blutzuckerspiegel bei Anwendung hoher Dosen Fenoterol ansteigen kann, ist bei Patienten mit unausgeglichenem Diabetes mellitus eine wiederholte Blutzuckerkontrolle erforderlich.

Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen bekannt sind, sollte Berodual N Dosier-Aerosol in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons sowie während der Stillperiode, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden. Die Risiken einer unzureichenden Behandlung sollten dabei angemessen berücksichtigt werden. Die

Plazentaschranke wird beim Menschen von Fenoterol überschritten, sympathomimetische Effekte beim Fetus können auftreten. Am Ende der Schwangerschaft ist bei Behandlung mit Fenoterol ein kurzzeitiger wehenhemmender Effekt nicht auszuschließen.

Fenoterol tritt in die Muttermilch über.

6. Nebenwirkungen

Feinschlägiger Tremor gehört zu den häufigeren Nebenwirkungen.

Bei besonderer Empfindlichkeit und/oder höherer Dosierung bzw. Überdosierung können gelegentlich Unruhegefühl, Tachykardie und Palpitationen auftreten. Diese klingen jedoch bei Fortführung der Behandlung nach 1-2 Wochen meist wieder ab.

Über paradoxe Bronchospasmen wurde berichtet. Bei ihrem Auftreten soll die Behandlung sofort beendet werden und der behandelnde Arzt unverzüglich informiert werden.

Die Kaliumkonzentration im Serum kann unter der Behandlung absinken (siehe auch Abschnitt „Wechselwirkungen"). Dies kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale, die gleichzeitig mit Methylxanthinen (z.B. Theophyllin), Kortikosteroiden und/oder Diuretika behandelt werden. Zusätzlich kann eine Hypoxie die Auswirkungen der Hypokaliämie auf den Herzrhythmus beeinflussen. In diesen Fällen empfehlen sich Kontrollen des Serumkaliums. Der Blutzucker kann unter der Therapie ansteigen.

Es kann zu Harnverhalten, insbesondere bei Patienten mit vergrößerter Prostata, kommen.

Vergleichbar wie bei anderen $ß_2$-Sympathomimetika sind folgende Nebenwirkungen möglich: Selten kann es zu Reizungen von Mund und Hals, Husten, Sodbrennen Blutdrucksteigerungen oder –senkungen, Muskelschwäche sowie Myalgien und Muskelkrämpfen kommen. In Einzelfällen, insbesondere bei hoher Dosierung, können Herzbeklemmung sowie Arrhythmien (wie z.B. ventrikuläre Extrasystolen) auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Schwellungen der Haut und Schleimhäute, Nesselsucht, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel und starker Blutdruckabfall, Juckreiz, Hautausschlag, punktförmige Blutergüsse, Blutplättchenmangel, Gesichtsschwellung) sind sehr selten berichtet worden.

Vereinzelt wurde über auftretende Augenkomplikationen (d.h. Pupillenerweiterung, Anstieg des Augeninnendrucks, Engwinkelglaukom, Augenschmerzen, gerötete Augen, verschwommenes Sehen) berichtet, wenn der Inhalationsnebel in die Augen gelangt. Bei entsprechend veranlagten Patienten kann evtl. auch ein akuter Glaukom-Anfall auftreten (siehe „Gegenanzeigen").

Es können eine Pupillendilatation und leichte und reversible Akkommodationsstörungen eintreten, insbesondere wenn das Arzneimittel bei nicht sachgemäßer Anwendung versehentlich in das Auge gelangt. Diese Störungen können mit miotischen Augentropfen behandelt werden. Vorsicht ist jedoch bei Glaukomneigung (siehe 5. Gegenanzeigen sowie 11. Art und Dauer der Anwendung) geboten.

Beim Auftreten von schweren Augenkomplikationen sollte sofort ein Facharzt aufgesucht und eine Behandlung mit miotischen Augentropfen eingeleitet werden.

Auch Schwindel, Kopfschmerzen und Schwitzen sind vereinzelt beobachtet worden. Beim Auftreten dieser Erscheinungen soll die Dosis vermindert werden.

In Einzelfällen wurde Mundtrockenheit beobachtet. In diesen Fällen sollte der Mund ausgespült werden.

In Einzelfällen wurde unter der inhalativen Therapie mit $ß_2$-Sympathomimetika über das Auftreten von psychischen Veränderungen (Alterationen) berichtet.

Weiterhin kann es in Einzelfällen zu Störungen des Bewegungsvermögens im Magen-Darm-Bereich (gastrointestinale Motilitätsstörungen), insbesondere bei Patienten mit zystischer Fibrose, kommen. Diese bilden sich nach Therapieunterbrechung wieder zurück.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen, insbesondere bei höherer Dosierung, kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen ß$_2$-Adrenergika, Methylxanthinen (z.B. Theophyllin), Anticholinergika und antiinflammatorischen Substanzen (Kortikosteroiden) kann die Wirkung von Berodual N Dosier-Aerosol erhöht werden. Wenn Berodual N Dosier-Aerosol mit anderen ß$_2$-Adrenergika oder Xanthinderivaten (z.B. Theophyllin) angewendet wird, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (z.B. Tachykardie, Arrhythmie).

Ebenso können systemisch verfügbare Anticholinergika (z.B. pirenzepinhaltige Präparate), die Nebenwirkungen (z.B. Harnverhalten) verstärken. Dies ist besonders bei Patienten mit Prostatahyperplasie zu beachten.

ß-Rezeptorenblocker heben die Wirkung von Berodual N Dosier-Aerosol auf und können daher zu schweren Bronchospasmen führen.

Erhöhte Arrhythmie-Gefahr besteht bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Die gleichzeitige Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol und Monoaminoxidase-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Berodual N Dosier-Aerosol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Da unter hochdosierter Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol eine Hypokaliämie auftreten kann, ist in diesem Fall eine Kontrolle der entsprechenden Elektrolyte erforderlich. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Diuretika und Digitalisglykosiden.

8. Warnhinweise

Siehe Ziffer 10 – Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben.

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

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind derzeit nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren folgende Empfehlungen:

- Zur **Akutbehandlung** plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis von 100 µg Fenoterolhydrobromid und 40 µg Ipratropiumbromid (2 Hübe) inhaliert.

  Bei einem akuten Anfall von Luftnot führt in den meisten Fällen bereits das einmalige Inhalieren zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot 5 Minuten nach Inhalation der ersten 1-2 Hübe nicht spürbar gebessert haben, können weitere 1-2 Hübe genommen werden. Kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch eine zweite Anwendung nicht behoben werden, können weitere Hübe erforderlich werden. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

- Falls eine **Dauerbehandlung mit ß$_2$-Sympathomimetika** für notwendig befunden wird, beträgt die Dosierung 1-2 Hübe 3-4-mal pro Tag. Sie sollte insbesondere bei Asthma von einer antiinflammatorischen Dauertherapie begleitet werden. Vorzugsweise sollten Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Einzelanwendung symptomorientiert gewählt werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 3 Stunden betragen. Die Gesamttagesdosis soll 12 Hübe nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwer wiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

- Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt werden 2 Hübe, wenn möglich 10-15 Minuten vorher, inhaliert.

Warnhinweis

Kommt es trotz der verordneten Behandlung zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie gegebenenfalls durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln – antiinflammatorischen wie Kortikoiden, bronchodilatierenden wie Theophyllin – oder eine Änderung der Dosierung neu festzulegen. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich

sein. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung der vorgeschriebenen Dosis kann gefährlich sein.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen der Grunderkrankung bis hin zu Todesfällen berichtet worden, wenn das Bronchialasthma mit ß$_2$-Sympathomimetika zur Inhalation (wie z.B. in Berodual N Dosier-Aerosol enthalten) über längere Zeit mit hohen und überhöhten Dosen behandelt wurde und die antiinflammatorische Therapie unzureichend war. Die ursächlichen Zusammenhänge konnten bisher nicht hinreichend geklärt werden. Eine entscheidende Rolle scheint aber die unzureichend antiinflammatorische Therapie zu spielen.

Spezielle Therapiehinweise

Die Behandlung von Bronchialasthma, chronisch obstruktiver Bronchitis und Emphysem sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, ohne ärztliche Anweisungen den Gebrauch von ß$_2$-Sympathomimetika, wie in Berodual N Dosier-Aerosol enthalten, von sich aus zu erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich sein.

Ein ansteigender Bedarf von ß$_2$-Sympathomimetika, wie in Berodual N Dosier-Aerosol enthalten, ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung. In dieser Situation muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit antiinflammatorischen Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden antiinflammatorischen Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie des Therapieerfolges der bronchospasmolytischen und antiinflammatorischen Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z.B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die richtige Handhabung des Dosier-Aerosol-Gerätes ist für den Behandlungserfolg entscheidend.

Vor der ersten Anwendung das Dosier-Aerosol **2-mal betätigen.**

Bei **jeder** Anwendung ist Folgendes zu beachten:

1. Schutzkappe abnehmen (Abb. 1).

2. Tief ausatmen.

3. Dosier-Aerosol entsprechend der Abbildung 2 in die Hand nehmen und das Mundstück mit den Lippen fest umschließen. Dabei zeigt der Pfeil am Behälter nach oben und das Mundstück nach unten.

4. Tief einatmen und gleichzeitig fest auf den Boden des Behälters drücken, wodurch 1 Aerosolstoß freigegeben wird. Atem einige Sekunden anhalten, dann das Mundstück aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen.

5. Nach Gebrauch Schutzkappe wieder aufsetzen.

Hinweise:

Die Patienten müssen hinsichtlich der korrekten Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol instruiert werden. Sollte das Dosier-Aerosol einmal länger als 3 Tage nicht benutzt worden sein, sollte es vor der neuerlichen Anwendung 1-mal betätigt werden.

Sorgfältig muss darauf geachtet werden, dass der Inhalationsnebel nicht in die Augen gelangt.

Die Anwendung bei Kindern darf nur auf ärztliche Anweisung und unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen.

Weitere Hinweise:

Um Funktionsstörungen zu vermeiden, ist das Mundrohr stets sauber zu halten und regelmäßig, wie im Folgenden beschrieben, zu reinigen:

Das Mundrohr vom Behälter entfernen und mit warmem Wasser reinigen. Sollte hierbei zusätzlich Seife oder ein Spülmittel verwendet werden, ist mit klarem, möglichst warmem Wasser gründlich nachzuspülen.

Anschließend das Mundrohr durch Ausschütteln und ohne Anwendung von Wärme sorgfältig trocknen.

Das Sauberhalten des Mundrohres wird erleichtert, wenn nicht in das Innere des Mundstückes hineingeatmet wird.

Das Mundrohr wurde speziell für die Verwendung mit Berodual N Dosier-Aerosol entwickelt. Benutzen Sie das Mundrohr nicht mit anderen Dosier-Aerosolen. Verwenden Sie Berodual N Dosier-Aerosol ausschließlich mit dem mitgelieferten Mundrohr.

Der unter Überdruck stehende Behälter darf nicht gewaltsam geöffnet werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Je nach Grad einer Überdosierung können folgende – für $ß_2$-Adrenergika bekannte – Nebenwirkungen auftreten:

Gesichtsrötung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypotonie bis hin zum Schock, Blutdrucksteigerung, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Erregung, eventuell Extrasystolen und heftiger Tremor insbesondere der Finger, aber auch am ganzen Körper.

Es kann zur Hyperglykämie kommen.

Vor allem nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten. Bei hohen inhalativen Einzeldosen (ab 800 µg Fenoterol entsprechend 16 Hüben Berodual N Dosier-Aerosol) ist eine dosisabhängige Senkung des Serumkaliumspiegels beobachtet worden. Bei Patienten mit einer bestehenden Hypokaliämie (z.B. durch Thiaziddiuretika oder Laxanzien) empfehlen sich entsprechende Kontrollen.

Anticholinerge Überdosierungserscheinungen sind bisher nicht bekannt geworden.

Durch die große therapeutische Breite und die lokale Applikation sind keine schweren anticholinergen Symptome zu erwarten.

b) Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung nach ß-sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkungen des Fenoterols können durch ß-Rezeptorenblocker antagonisiert werden; hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale Rechnung zu tragen (vorsichtige Titration). Dies gilt auch für so genannte kardioselektive ß-Rezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Fenoterolhydrobromid

Fenoterol ist ein direkt wirkendes ß-Sympathomimetikum mit überwiegender Wirkung auf $ß_2$-Rezeptoren. Eine Stimulation der $ß_1$-Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Fenoterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie soll über Effekte auf das Adenylatzyklase-System in der Weise ausgelöst werden, dass die Bindung des ß-Agonisten an seinen Rezeptor, vermittelt durch Guanosin-bindendes Protein, zur Aktivierung der Adenylatzyklase führt. Erhöhtes intrazelluläres cAMP bewirkt dann über Proteinphosphorylierung (Proteinkinase A) die Relaxation der glatten Muskulatur. In hohen Dosen hat Fenoterol auch einen Effekt auf die quer gestreifte Muskulatur (Tremor). Ferner hemmt Fenoterol die Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen. Eine Steigerung der mukoziliären Clearance ist nachweisbar.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis ca. 20 Monate kann die Wirkung verringert sein oder fehlen.

Die Wirkung von Fenoterol am Herzen ist positiv inotrop und chronotrop (direkt und/oder reflektorisch). Einfluss auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) sowie relative Hypokaliämie durch Erhöhung der K^+-Aufnahme in die Skelettmuskulatur sind pharmakologische Effekte, die erst unter höheren Dosen zur Geltung kommen.

Auf Grund der hohen $ß_2$-Rezeptorendichte des Myometriums kann Fenoterol auch die Uterusmuskulatur relaxieren. Diese Wirkung ist besonders ausgeprägt am schwangeren Uterus. Die Dosierung von Fenoterol zur Tokolyse liegt wesentlich höher als zur Bronchospasmolyse. Aus diesem Grund sind auch die Nebenwirkungsmöglichkeiten größer.

Ipratropiumbromid

Hemmung der vagusinduzierten Reflexbronchokonstriktion. Hemmung des cholinergen Anteils bei belastungsinduzierter Bronchokonstriktion. Experimentelle Arbeiten weisen auf eine Abschwächung der Hyperreaktivität nach allergischen Reaktionen der Atemwege hin.

Kombination der Wirkstoffe

Die Wirkungen von Fenoterolhydrobromid und Ipratropiumbromid ergänzen sich synergistisch, so dass die Dosis von Fenoterolhydrobromid besonders niedrig gehalten werden kann.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Fenoterolhydrobromid

Untersuchungen zur akuten Toxizität (Affe, Hund, Kaninchen, Maus, Ratte) ergaben keine besondere Empfindlichkeit. In akuten Toxizitätsuntersuchungen nach Inhalation fand sich bei 3 Tierspezies (Affe, Hund, Ratte) bis zur höchsten prüfbaren Konzentration, die – abhängig von Spezies und Versuchsaufbau – zu Dosierungen von bis zu 670 mg/kg KG führten, keine Mortalität. Die LD_{50} lag für die jeweils empfindlichste Tierspezies – ab 150 mg/kg KG (Hund) bei peroraler Gabe und ab 35 mg/kg KG (Maus) bei intravenöser Anwendung – in einem großen Abstand (ca. 20 000fach bei inhalativer Anwendung, ca. 500fach bei p.o. Anwendung) zur humantherapeutischen Dosis.

In Untersuchungen zur subakuten bis chronischen Toxizität traten, zusammenfassend für Hund, Kaninchen, Maus und Ratte, die für ß-Sympathomimetika typischen Effekte wie Glykogenverarmung der Leberzelle und Skelettmuskulatur, Senkung des Serumkaliumspiegels, Tachykardie und Tremor auf. Bei höheren (toxischen) Dosierungen wurden bei Maus (ab 15 mg/kg p.o.), Ratte (ab 1,25 mg/kg p.o.), Hund – in dieser Hinsicht außerordentlich empfindliche Spezies – (ab 0,3 mg/kg oder auch erst höher p.o. und ab 0,03 mg/kg i.v. und 1,25 mg/kg inhal.), Kaninchen (ab 1 mg/kg i.v.) Herzhypertrophien bzw. Myokardläsionen beobachtet.

In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen zeigten sich nach inhalativer Applikation (Ratte, Kaninchen) keine teratogenen oder embryotoxischen Schädigungen. Fertilität und Aufzucht der Jungtiere waren nicht beeinträchtigt. Dosen von 40 mg/kg KG/Tag per os hatten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Orale Tagesdosen bis 25 mg/kg KG bei Kaninchen, bis 30 mg/kg KG bei Ratten und bis 38 mg/kg KG bei Mäusen waren weder embryotoxisch noch teratogen. Bei Ratten wurden nach oralen Tagesdosen ab 3,5 mg/kg KG tokolytische Effekte beobachtet, ab 25

mg/kg KG trat eine erhöhte Mortalität bei Feten bzw. Neugeborenen auf. In extrem hohen Dosisbereichen von 300 mg/kg KG p.o. und 20 mg/kg KG i.v. traten vermehrt Missbildungen auf.

Aus der Anwendung beim Menschen haben sich bisher keine nachteiligen Wirkungen für den Fetus und auf das Neugeborene ergeben.

Hinweise auf mutagene Wirkungen ergaben sich weder bei In-vitro- noch In-vivo-Untersuchungen.

In Kanzerogenitätsstudien über die Lebenszeit von Mäusen ($1^1/_2$ Jahre; oral) und von Ratten (2 Jahre; oral, inhalativ) ab 25 mg/kg KG Fenoterol per os täglich wurde eine gering erhöhte Inzidenz von uterinen Leiomyomen mit unterschiedlicher mitotischer Aktivität bei Mäusen und von mesovarialen Leiomyomen bei Ratten gesehen. Diese Befunde sind im Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Wirkung dieser Substanzklasse auf die ß-Rezeptoren der glatten Muskulatur im genannten Bereich erklärbar. Nach derzeitigem Erkenntnisstand dürfte eine Übertragbarkeit auf den Menschen nicht gegeben sein. Andere Neoplasien traten nicht vermehrt auf.

Ipratropiumbromid

Die Untersuchungen der akuten Toxizität an verschiedenen Spezies (Maus, Ratte, Hund, Rhesusaffe) ergaben einen außerordentlich weiten Abstand zu den pharmakologischen Dosierungen. Er betrug z.B. für den intravenösen Vergleich der bronchospasmolytischen Dosis (ED_{50}) und der akuten Toxizitätsdosis (LD_{50}) am Hund mehr als 1:100 000.

Eine Bestimmung der LD_{50} bei Inhalation war wegen der geringen Toxizität nicht möglich. Ratten vertrugen bis zu 160 Dosier-Aerosolstöße á 20 µg Ipratropiumbromid ohne toxische Effekte.

In subakuten und chronischen Toxizitätsuntersuchungen an Ratte, Kaninchen, Hund und Rhesusaffe mit oraler, subkutaner und inhalativer Anwendung wurde die sehr gute systemische Verträglichkeit bestätigt. Bei langdauernder Verabreichung sehr hoher oraler Dosen (> 100 mg/kg/Tag) traten nur pharmakodynamisch bedingte Effekte auf. Dabei standen die für Atropin bzw. Atropinabkömmlinge bekannten Symptome im Vordergrund.

Bei inhalativer Verabreichung an Ratten und Rhesusaffen fehlten im subakuten Versuch substanzbedingte Effekte, selbst wenn Gesamtdosierungen bis 1600 µg pro Tier und Tag über 6 Monate verabreicht wurden.

Nach Gaben bis zur 40fachen höchsten Humandosis wurden weder toxische noch Überdosierungserscheinungen wie Herzfrequenzveränderungen, EKG-Veränderungen, Mydriasis oder Defäkationsstörungen verzeichnet. Darüber hinaus erbrachten die pathohistologischen Untersuchungen von Lungengewebe und Gewebe des Tracheo-Bronchialsystems keinen Hinweis auf eine Gewebeschädigung durch die Substanz am Ort der Applikation.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene und kanzerogene Wirkungen der Substanz.

Untersuchungen zur Teratogenität an Maus, Ratte und Kaninchen erbrachten keinerlei Hinweise für eine teratogene Wirkung der Substanz. Fertilität und Aufzucht der Jungtiere bei Ratten waren nicht beeinträchtigt. Ebenso ergaben sich an der Ratte keine Hinweise für eine reduzierte perinatale Verträglichkeit.

13.3 Pharmakokinetik

und

13.4 Bioverfügbarkeit

Fenoterolhydrobromid

Nach Inhalation von Fenoterol tritt die Bronchodilatation bei obstruktiven Lungenerkrankungen nach wenigen Minuten ein. Die bronchialerweiternde Wirkung beträgt 3-5 Stunden.

Nach Inhalation gelangen je nach Inhalationstechnik und angewandtem System etwa 10-30 % des Fenoterols in die tieferen Abschnitte der Atemwege, während sich der Rest im oberen Abschnitt des Atemtraktes und im Mund absetzt. Ein Teil des inhalativ applizierten Fenoterols gelangt daher in den Gastrointestinaltrakt.

Nach Inhalation wurde eine Absorptionsrate von 13 % der Dosis ermittelt, von der im biphasischen Profil 30 % rasch mit einer Halbwertszeit von 11 Minuten und 70 % langsam mit einer Halbwertszeit von 120 Minuten absorbiert wurden.

Eine Korrelation der Blutspiegel mit der pharmakodynamischen Zeitwirkungskurve nach Inhalation liegt nicht vor.

Der verschluckte Wirkstoffanteil wird auf Grund des First-pass-Metabolismus zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, daher sind die messbaren Plasmaspiegel sehr niedrig.

Fenoterol wird nach oraler Verabreichung zu ca. 60 % resorbiert. Der resorbierte Anteil unterliegt einem intensiven First-pass-Metabolismus, so dass die orale Bioverfügbarkeit auf ca. 1,5 % absinkt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 60-120 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40-55 %.

Fenoterol wird nach einem 3-Kompartiment-Modell eliminiert mit den Halbwertszeiten von t = 0,42 Min., t = 14,3 Min. und t = 3,2 Stunden. Die Metabolisierung von Fenoterol erfolgt beim Menschen nahezu ausschließlich über Sulfatierung, größtenteils in der Darmwand.

Fenoterol kann in nicht metabolisiertem Zustand die Plazenta passieren. Sympathomimetische Effekte beim Fetus können auftreten. Nach Langzeitinfusionen wurden im fetalen Blut Fenoterolspiegel bis zu 50 % der mütterlichen Fenoterolkonzentration gemessen. Beim Frühgeborenen ist die Fenoterolelimination gegenüber der Ausscheidung beim Erwachsenen wesentlich verzögert.

Fenoterol geht in die Muttermilch über.

Ipratropiumbromid

Der in der Lunge deponierte Teil der Dosis wird sehr schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden in der Regel schon wenige Minuten nach der Inhalation erreicht. Die Resorption der verschluckten Dosis erfolgt zu ca. 10-30 % im Gastrointestinaltrakt. Die Bioverfügbarkeit des verschluckten Anteils liegt bei etwa 2 % der Dosis.

Nach intravenöser Gabe erfolgt die Elimination des Wirkstoffes aus dem Plasma mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 1,6 Stunden. Die Halbwertszeit der Summe von Wirkstoff und Metaboliten beträgt 3,6 Stunden. Die totale Clearance beträgt 2,3 l/min, wovon etwa 1/3 renal und 2/3 hepatisch-metabolisch geklärt werden. Das Verteilungsvolumen (Vz) beträgt 338 l (entsprechend 4,6 l/kg).

Renal werden nach intravenöser Gabe von Ipratropiumbromid etwa 46 % der Dosis unverändert ausgeschieden. Nach inhalativer Gabe von Ipratropiumbromid wurden abhängig von der Formulierung und der Inhalationstechnik bis zu 13 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden, nach oraler Applikation jedoch weniger als 1 % der Dosis.

Bekannte Metabolite, die durch Hydrolyse oder durch Wasserabspaltung bzw. durch Elimination der Hydroxymethylgruppe im Tropasäureteil gebildet werden, zeigen keine bzw. nur eine sehr geringe Affinität zum muskarinischen Rezeptor.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei unter 20 %. Eine Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke oder ein Übertritt in die Plazenta wurde nicht beobachtet. Hinweise für eine Wirkstoffkumulation fanden sich nicht.

14. Sonstige Hinweise

Siehe Ziffer 5 - Gegenanzeigen.

Der ungefähreFüllungsgrad des Dosier-Aerosols kann folgendermaßen überprüft werden: Ziehen Sie den Aerosolbehälter aus dem Mundrohr und legen Sie ihn in ein mit Wasser gefülltes Gefäß. Die Lage des Aerosolbehälters gibt einen Hinweis zum Füllungsgrad.

Die verschiedenen Lagen des Aerosolbehälters sollen den ungefähren Füllungsgrad wiedergeben.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht bei Temperaturen über + 25°C lagern.

Den Behälter nicht gewaltsam öffnen, vor direkter Sonneneinstrahlung, Erwärmung über + 50°C und Frost schützen.

EURIM PHARM

BERODUAL N DOSIER-AEROSOL

17. Darreichungsform und Packungsgrößen

Berodual N Dosier-Aerosol

Druckgasinhalation, Lösung

(10 ml = 200 Aerosolstöße)

Packung zu 10 ml

Packung zu 3x10 ml

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

September 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/765-239

Was Sie außerdem über Ihr Berodual N Dosier-Aerosol wissen sollten

Dieses Dosier-Aerosol ist FCKW-frei. Das neue Treibmittel hat im Gegensatz zum FCKW keine schädigende Auswirkung auf die Ozonschicht unserer Erde und ist damit umweltverträglicher.

Durch den Austausch des Treibmittels ergibt sich ein geringfügig anderer Geschmack des Dosier-Aerosols. Die vergleichsweise sanftere Sprühwolke von Berodual N Dosier-Aerosol im Vergleich zu Berodual Dosier-Aerosol (FCKW-haltig) ist ein Ergebnis der Neuentwicklung dieses Präparates. Die Wirksamkeit und Sicherheit Ihres Berodual Dosier-Aerosols bleiben dabei unverändert.

Haben Sie noch Fragen?

Dann wenden Sie sich bitte an Ihre Ärztin/Ihren Arzt oder Ihre Apothekerin/Ihren Apotheker.