

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berotec® N 100 µg Dosier-Aerosol
Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fenoterolhydrobromid

1 Hub enthält 100 µg Fenoterolhydrobromid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Alkohol (Ethanol) pro Hub (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen.
- Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale.
- Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z. B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem.

Hinweis:

Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, sollte eine begleitende antiinflammatorische Therapie in Betracht gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 (1 Hub) inhaliert.

Meist führt bei einem akuten Anfall von Luftnot bereits das einmalige Inhalieren zu einer

raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot 5 Minuten nach Inhalation des ersten Hubes nicht spürbar gebessert haben, kann 1 weiterer Hub inhaliert werden. Kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch eine zweite Anwendung nicht behoben werden, können weitere Hübe erforderlich werden. In diesen Fällen sollte den Patienten geraten werden, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (siehe Abschnitt 4.4).

- Falls eine **Dauerbehandlung** mit Beta₂Sympathomimetika für notwendig befunden wird, beträgt die Dosierung 12 Hübe von Berotec 3- bis 4mal täglich. Vorzugsweise sollten Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Einzelanwendung von Berotec entsprechend der Häufigkeit und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) gewählt werden. Sie soll insbesondere bei Asthma bronchiale von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 3 Stunden betragen. Die Gesamttagesdosis soll 8 Hübe und die maximale Einzeldosis 4 Hübe nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.
- Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt werden 1-2 Hübe von Berotec, wenn möglich 10-15 Minuten vorher, inhaliert.

Soweit nicht anders verordnet, gilt für Kinder von 4 bis 6 Jahren folgende Dosierungsempfehlung:

- Zur **Akutbehandlung** plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis von 100 µg Fenoterolhydrobromid (1 Hub) inhaliert.
- Zur **Dauerbehandlung oder zur Anfallsprophylaxe** werden 100 µg Fenoterolhydrobromid (1 Hub) 4-mal täglich inhaliert. Vorzugsweise sollten Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Einzelanwendung von Berotec entsprechend der Häufigkeit und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) gewählt werden. Sie soll insbesondere bei Asthma bronchiale von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 3 Stunden betragen. Die Gesamttagesdosis soll 4 Hübe und die maximale Einzeldosis 2 Hübe nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.
- Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt wird eine Einzeldosis von 100 µg Fenoterolhydrobromid (1 Hub), wenn möglich 10-15 Minuten vorher, inhaliert.

Für Kinder unter 4 Jahren ist diese Anwendungsform im Allgemeinen nicht geeignet.

Spezielle Therapiehinweise:

Die Behandlung von Bronchialasthma 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 Beta₂-Sympathomimetika, wie Berotec, von sich aus zu erhöhen.

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

Art der Anwendung

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch des Inhalators vorzunehmen.

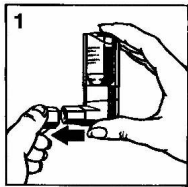
Gemäß der folgenden Gebrauchsanweisung inhalieren!

Die richtige Handhabung des Inhalators ist für den Behandlungserfolg entscheidend. Bei der Inhalation zeigt der Pfeil am Behälter stets senkrecht nach oben und das Mundstück nach unten, unabhängig von der Position, in der inhaliert wird. Die Anwendung sollte möglichst im Sitzen oder Stehen erfolgen.

Vor der ersten Anwendung den Inhalator 2-mal betätigen.

Bei jeder Anwendung ist Folgendes zu beachten:

1. Schutzkappe abnehmen (Abbildung 1).



2. Tief ausatmen.

3. Den Inhalator 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.

Wenn eine tiefe Einatmung wegen schwerer Atemnot nicht möglich ist, werden eine Erleichterung der Atmung und die weitere korrekte Anwendung dadurch ermöglicht, dass zunächst 1 Aerosolstoß in die Mundhöhle gesprüht wird.

Wenn eine zweite Inhalation erforderlich ist, sind die Schritte 2 bis 4 zu wiederholen.

5. Nach Gebrauch Schutzkappe wieder aufsetzen.

Zur Vorbereitung ("Lungenöffnung") und Unterstützung einer Aerosoltherapie mit Kortikosteroiden, Solen und Cromoglicinsäure-Dinatriumsalz (DNCG) sollte Berotec vorher inhaliert werden.

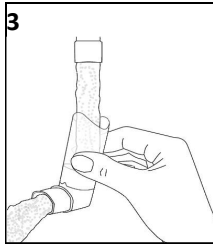
Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und ist vom Arzt individuell zu entscheiden.

Sollte der Inhalator einmal länger als 3 Tage nicht benutzt worden sein, sollte er vor der neuerlichen Anwendung 1-mal betätigt werden.

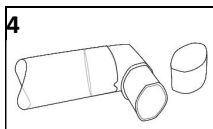
Reinigen Sie das Mundrohr mindestens einmal pro Woche.

Es ist wichtig, das Mundrohr sauber zu halten, um sicherzustellen, dass sich kein Arzneimittel ablagert und das Spray blockiert.

Zum Reinigen nehmen Sie zuerst die Schutzkappe ab, entfernen den Lösungsbehälter vom Mundrohr und spülen das Mundrohr mit warmem Wasser, bis keine Arzneimittlrückstände und/oder Schmutz mehr sichtbar sind (Abbildung 3).



Nach dem Reinigen schütteln Sie das Mundrohr aus und lassen es an der Luft **ohne** Anwendung eines Heizsystems trocknen. Sobald das Mundrohr trocken ist, setzen Sie den Lösungsbehälter wieder ein und die Schutzkappe auf (Abbildung 4).



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

Der unter Überdruck stehende Lösungsbehälter darf nicht gewaltsam geöffnet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Fenoterolhydrobromid oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1);
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie;
- tachykarden Arrhythmien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Berotec sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden bei:

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit;
- Einnahme von Herzglykosiden;
- schwerer und unbehandelter Hypertonie;
- Aneurysmen;
- Hyperthyreose;
- unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellaage;
- Phäochromozytom.

Dies gilt insbesondere, wenn die höchste empfohlene Dosis angewendet wird.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie andere Inhalativa kann Berotec zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Berotec sofort abgesetzt und durch eine Alternativtherapie ersetzt werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können bei Sympathomimetika, zu denen auch Berotec zählt, beobachtet werden. Es gibt Hinweise nach Markteinführung sowie aus Veröffentlichungen für ein Auftreten einer mit Beta-Agonisten assoziierten Myokardischämie. Mit Berotec behandelte Patienten, die an einer schweren Grunderkrankung des Herzens leiden (z. B. ischämische Herzerkrankung, Arrhythmie oder schwere Herzinsuffizienz), sollten ärztlichen Rat einholen, wenn bei ihnen Schmerzen in der Brust oder andere Anzeichen einer sich verschlechternden Herzerkrankung auftreten. Besondere Aufmerksamkeit ist bei der Beurteilung von Symptomen wie Atemnot und Schmerzen in der Brust geboten, da diese einen respiratorischen oder kardialen Ursprung haben können.

Hypokaliämie

Eine Therapie mit Beta₂-Agonisten kann eine möglicherweise schwerwiegende Hypokaliämie verursachen. Besondere Vorsicht ist bei schwerem Asthma angezeigt, weil eine Hypokaliämie durch gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Glucocorticosteroiden und Diuretika verstärkt werden kann. Zusätzlich kann eine Hypoxie die Effekte einer Hypokaliämie auf den Herzrhythmus verstärken. Hypokaliämie kann bei Patienten, die Digoxin erhalten, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Arrhythmien führen.

In solchen Situationen sollte der Serumkaliumspiegel kontrolliert werden.

Akute zunehmende Dyspnoe

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass bei akuter, sich rasch verschlimmernder Dyspnoe unverzüglich ein Arzt konsultiert werden muss.

Zunahme der Asthma-Symptome, Häufigkeit der Anwendung, entzündungshemmende Therapie

Patienten, denen eine regelmäßige entzündungshemmende Therapie verschrieben wird, sollte empfohlen werden, ihre entzündungshemmende Medikation auch dann weiter anzuwenden, wenn die Symptome nachlassen und sie Berotec nicht benötigen.

Wenn ein zuvor wirksames Dosierungsschema die Symptome nicht mehr im gleichen Ausmaß lindert, sollte der Patient so bald wie möglich ärztlichen Rat einholen, da dies ein Anzeichen für eine Verschlimmerung des Asthmas sein könnte und eine Neubewertung der Asthmatherapie erfordert.

Eine übermäßige Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten kann das Fortschreiten der Grunderkrankung maskieren und zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle beitragen, was zu einem erhöhten Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko führt.

Patienten, die Fenoterol mehr als zweimal pro Woche „bei Bedarf“ anwenden – die prophylaktische Anwendung vor dem Sport nicht mitgezählt –, sollten im Hinblick auf eine angebrachte Therapieanpassung erneut untersucht werden, da bei diesen Patienten die Gefahr einer übermäßigen Anwendung von Fenoterol besteht.

Gleichzeitige Therapie mit sympathomimetischen oder anticholinergen Bronchodilatoren

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren sollten nur unter ärztlicher Kontrolle zusammen mit Berotec angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Anticholinerge Bronchodilatoren können zusammen mit Berotec angewendet werden.

Weitere Hinweise

Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes anwenden.

Da der Blutzuckerspiegel bei Applikation hoher Dosen ansteigen kann, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus eine engmaschige Blutzuckerkontrolle erforderlich.

Da keine Daten zur Pharmakokinetik von Fenoterol bei Leber- und Niereninsuffizienz vorliegen, soll bei diesen Patienten die Anwendung besonders abgewogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Alkohol (Ethanol) pro Hub. Die Menge in 1 Hub entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Hinweis für Sportler

Die Anwendung von Berotec kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen Beta₂-Adrenergika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin), Anticholinergika und Kortikosteroiden kann die Wirkung von Berotec erhöht werden. Wenn Berotec mit anderen Beta₂-Adrenergika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (wie z. B. Pirenzepin-haltige Präparate) angewendet wird, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (z. B. Tachykardie, Arrhythmie).

Eine durch Beta₂-Agonisten hervorgerufene Hypokaliämie kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Glucokortikoiden und Diuretika verstärkt werden. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion berücksichtigt werden. In solchen Fällen ist eine Kontrolle der Elektrolyte erforderlich, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika und Digitalisglykosiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Berotec und Beta-Rezeptorenblockern führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von Beta-Rezeptorenblockern bei Patienten mit Asthma bronchiale das Risiko der Auslösung schwerer Bronchospasmen birgt.

Weiterhin kann die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit Berotec vermindert werden. Hiermit ist jedoch im Allgemeinen erst bei höheren Dosen zu rechnen, wie sie bei systemischer Gabe (als Tabletten oder Injektion/ Infusion) üblich sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Berotec und Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Fenoterol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Berotec behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksenkung gerechnet werden.

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Fenoterol innerhalb von mindestens 6 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fenoterol passiert die Plazentaschranke.

Obwohl im Tierversuch keine den Embryo schädigenden Wirkungen festgestellt werden konnten, sollte Fenoterol besonders während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Eine tokolytische Wirkung bei inhalativer Anwendung ist unwahrscheinlich, obwohl sie nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Fenoterol unerwünschte Wirkungen auf das Neugeborene hat. Da Fenoterol in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Fenoterol nicht vor. Nichtklinische Studien, die mit Fenoterol durchgeführt wurden, zeigten keine unerwünschten Effekte auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Jedoch sollte den Patienten mitgeteilt werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Berotec Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel auftreten können, und dass sie daher bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Berotec Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Juckreiz, Exanthem, Purpura, Thrombopenie, Gesichtssödem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokaliämie (auch schwerwiegende Fälle)

Selten: Hyperglykämie

Die Hypokaliämie kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale, die gleichzeitig mit Xanthinderivaten (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.

Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern wurde beobachtet.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: psychische Veränderungen, Erregung

Nicht bekannt: Nervosität

Die psychischen Veränderungen äußern sich in Übererregbarkeit, hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen sowie Halluzinationen. Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Tremor, Schwindel

Nicht bekannt: Kopfschmerzen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmien, pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre Extrasystolen

Nicht bekannt: Tachykardie, Herzklopfen, Myokardischämie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Husten

Gelegentlich: paradoxe Bronchospasmen

Nicht bekannt: lokale Irritationen

Beim Auftreten von paradoxen Bronchospasmen soll die Therapie sofort abgesetzt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Sodbrennen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Juckreiz

Nicht bekannt: Urtikaria, Hautreaktionen wie Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Muskelschwäche, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen

Untersuchungen

Gelegentlich: Blutdrucksenkungen oder –steigerungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Je nach Grad einer Überdosierung können folgende - für Beta₂-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 zu Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hyperketonämie kommen.

Eine metabolische Azidose sowie Hypokaliämie wurden beobachtet, wenn Fenoterol in höherer als für die zugelassenen Indikationen von Berotec empfohlener Dosierung angewendet wurde.

Vor allem nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung mit Berotec muss beendet werden. Ein Monitoring von Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten sollte in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung nach beta-sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkungen von Fenoterol können durch Beta-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 Beta-Rezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, selektive Beta₂-Adrenorezeptor-Agonisten
ATC-Code: R03AC04

Berotec ist ein effektiver Bronchodilatator für die Anwendung bei akutem Asthma und bei anderen Zuständen mit reversibler Atemwegsverengung wie zum Beispiel chronische obstruktive Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem.

Nach oraler Gabe wirkt Berotec innerhalb von ein paar Minuten mit einer Wirkdauer von bis zu 8 Stunden.

Nach Inhalation von Fenoterol tritt die Bronchodilatation bei obstruktiven Lungenerkrankungen innerhalb von ein paar Minuten ein. Die bronchialerweiternde Wirkung dauert 3-5 Stunden an.

Fenoterol ist ein direkt wirkendes Beta-Sympathomimetikum mit überwiegender Wirkung auf Beta₂-Rezeptoren. Eine Stimulation der Beta₁-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 Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst werden, dass die Bindung des Beta-Agonisten an seinen Rezeptor, vermittelt durch Guanosin-bindendes Protein, zur Aktivierung der Adenylatcyclase 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 nach Verabreichung von Fenoterol (0,6 mg) nachweisbar.

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. Wie bei anderen beta-adrenergen Wirkstoffen sind Verlängerungen der QT-Zeit berichtet worden. Für Fenoterol Druckgasinhalation, Lösung, waren diese schwach ausgeprägt und wurden bei höheren als den empfohlenen Dosen beobachtet. Die Bedeutung für den Patienten ist nicht bewiesen.

Auf Grund der hohen Beta₂-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 Bronchospasmyse. Aus diesem Grund sind auch die Nebenwirkungsmöglichkeiten größer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Fenoterol wurde nach intravenöser, inhalativer und oraler Gabe untersucht.

Der therapeutische Effekt von Berotec wird durch eine lokale Wirkung in den Atemwegen erzielt. Eine Korrelation der Blutspiegel mit der pharmakodynamischen Zeitwirkungskurve nach Inhalation liegt nicht vor.

Resorption

Nach Inhalation gelangen abhängig von der Inhalationstechnik und dem angewandten System etwa 10-30 % des Wirkstoffes in die tieferen Abschnitte der Atemwege, während sich der Rest im oberen Abschnitt des Atemtraktes und im Mund absetzt und anschließend verschluckt wird.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Fenoterol nach Inhalation von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol beträgt 18,7 %.

Nach Inhalation wurde eine Resorptionsrate 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 resorbiert wurden.

Fenoterol wird nach oraler Verabreichung zu ca. 60 % resorbiert. Der resorbierte Anteil unterliegt einem intensiven First-pass-Metabolismus, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit von ca. 1,5 % führt. Daher ist der Beitrag des verschluckten Anteils des Wirkstoffes an der Plasmakonzentration nach Inhalation gering. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 60-120 Minuten erreicht.

Verteilung

Fenoterol wird im Körper weit verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady State nach intravenöser Verabreichung (V_{ss}) beträgt 1,9-2,7 l/kg.

Die Disposition von Fenoterol im Plasma nach intravenöser Verabreichung wird durch ein 3-Kompartiment-Modell adäquat beschrieben. Die Halbwertszeiten betragen $t_a = 0,42$ Minuten, $t_b = 14,3$ Minuten und $t_c = 3,2$ Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40-55 %.

Biotransformation

Fenoterol wird beim Menschen durch Sulfatierung und Glukuronidierung extensiv metabolisiert. Nach oraler Verabreichung wird Fenoterol vorwiegend durch Sulfatierung metabolisiert. Die metabolische Inaktivierung der Muttersubstanz beginnt bereits in der Darmwand.

Ausscheidung

Die Biotransformation einschließlich biliärer Ausscheidung macht das Hauptgewicht (ca. 85 %) der durchschnittlichen totalen Clearance, welche 1,1-1,8 l/min nach intravenöser Verabreichung beträgt, aus. Die renale Clearance von Fenoterol (0,27 l/min) entspricht ca. 15 % der durchschnittlichen totalen Clearance einer systemisch verfügbaren Dosis. Unter Berücksichtigung des Anteils an Arzneimittel, der an Plasmaproteine gebunden ist, weist die Größe der renalen Clearance auf tubuläre Sekretion von Fenoterol zusätzlich zu glomerulärer Filtration hin.

Die in den Urin ausgeschiedene totale Radioaktivität nach oraler und intravenöser Verabreichung beträgt ca. 39 % bzw. 65 % der Dosis, die in den Stuhl ausgeschiedene totale Radioaktivität 40,2 % bzw. 14,8 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden. 0,38 % der Dosis wird nach oraler Verabreichung als Muttersubstanz im Urin ausgeschieden, während 15 % nach intravenöser Verabreichung unverändert ausgeschieden werden. Nach Inhalation mit einem Dosier-Aerosol werden 2 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden unverändert renal ausgeschieden.

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 Fenoterol-Elimination gegenüber der Ausscheidung beim Erwachsenen wesentlich verzögert.

Fenoterol geht in die Muttermilch über.

Ausreichende Daten zur Auswirkung bei diabetischer Stoffwechsellage liegen nicht vor.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe auch Abschnitt 4.9).

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Hund, Kaninchen) bei unterschiedlicher Applikationsart durchgeführt. Bei extrem hohen bzw. toxischen Dosen wurden Herzmuskelnekrosen nachgewiesen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Tests zur Mutagenität von Fenoterol in vitro und in vivo verliefen negativ.

Unter Langzeitgabe von sehr hohen Dosen an Ratten und Mäusen kommt es wie auch bei anderen Beta₂-Sympathomimetika zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen unterschiedlicher mitotischer Aktivität im Mesovarium und Uterus. Es wird angenommen, dass eine Übertragbarkeit auf den Menschen nicht gegeben ist.

d) Reproduktionstoxizität

Mit oraler, intravenöser oder inhalativer Applikation zeigten sich beim Tier außer bei extrem hohen Dosierungen keine teratogenen Schädigungen. Andere embryotoxische Wirkungen wurden bei Ratten ab einer oralen Dosis von 7 mg/kg/Tag beobachtet. Bei Mäusen wurden bis zu oralen Dosen von 38,5 mg/kg/Tag keine embryotoxischen oder teratogenen Veränderungen festgestellt. Wehen hemmende Effekte traten bei der Ratte ab einer Dosis von 1,75 mg/kg/Tag auf. Fertilität und Aufzucht der Jungtiere waren nicht beeinträchtigt.

Die Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Schwangerschaft beschränken sich auf das zweite und das letzte Schwangerschaftsdrittel. Nachteilige Wirkungen für den Fötus und das Neugeborene sind bisher nicht beschrieben.

e) Lokale Verträglichkeit

Die durchgeführten Toxizitätsstudien mit inhalativer Verabreichung ergaben, dass Berotec lokal im Respirationstrakt gut vertragen wurde.

Darüber hinaus wurden Berotec-Lösungen in Konzentrationen von 0,001-0,1 % intraarteriell, intravenös, intraokular und intranasal auf lokale Verträglichkeit getestet. In allen Fällen wurden die geprüften Lösungen gut toleriert. In einem in-vitro-Test hatte Fenoterolhydrobromid keinen Effekt auf Blutkoagulation, Hämolyse oder Erythrozytenresistenz.

Lediglich bei einer intraokularen, nicht jedoch bei epikutaner Applikation von Fenoterol (20 mg) zeigte sich eine geringfügige Schleimhautreizung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran (Treibgas), wasserfreie Citronensäure (Ph. Eur.), Ethanol 99 % (Alkohol), gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Unter Druck stehende Lösung (10 ml = 200 Hübe) in einem Behälter aus rostfreiem Stahl mit Dosierventil, mit abnehmbarem Mundrohr aus Kunststoff (PP) und hellblauer Verschlusskappe aus Kunststoff.

Packung mit 10 ml Lösung

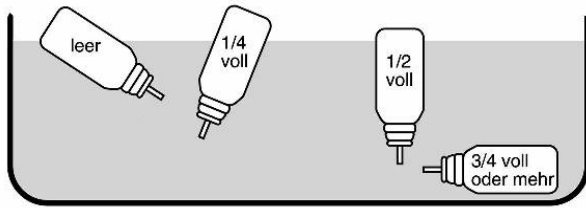
Packung mit 3 x 10 ml Lösung

Klinikpackung mit 30 x 10 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Lösungsbehälter ist nicht durchsichtig. Daher kann man nicht erkennen, wann dieser leer ist. Der Lösungsbehälter enthält 200 Hübe. Nachdem diese verbraucht sind, kann im Lösungsbehälter noch eine geringe Menge an Flüssigkeit enthalten sein. Der Inhalator sollte dennoch ersetzt werden, da Sie ansonsten eventuell nicht die richtige Menge an Arzneimittel zur Behandlung erhalten.

Der ungefähre Füllungsgrad des Lösungsbehälters kann folgendermaßen überprüft werden: Ziehen Sie den Lösungsbehälter aus dem Mundrohr und legen Sie ihn in ein mit Wasser gefülltes Gefäß. Die Lage des Lösungsbehälters zeigt den ungefähren Füllungsgrad an.



Die verschiedenen Lagen des Lösungsbehälters sollen die ungefähren Füllungsgrade anzeigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon: 0 800 / 77 90 900
Telefax: 0 61 32 / 72 99 99
E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

8863.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.12.1988
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.01.2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig