

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berodual® N Dosier-Aerosol
20 µg/50 µg
Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid

1 Sprühstoß enthält:

21 µg Ipratropiumbromid 1 H₂O, entsprechend 20 µg Ipratropiumbromid und 50 µg Fenoterolhydrobromid (abgemessene Dosis).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ethanol 99% (Alkohol) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung
(10 ml = 200 Aerosolstöße)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen:

Asthma bronchiale allergischer und nicht-allergischer (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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren gelten 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 Atemnot 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 Atemnot 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 Berodual N Dosier-Aerosol für notwendig be-

funden wird, beträgt die Dosierung 1-2 Hübe 3-4-mal pro Tag. Bei Asthma sollte Berodual N Dosier-Aerosol nur bei Bedarf angewendet werden. Im Übrigen 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 schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

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

Art der Anwendung

Die Patienten sollten in der korrekten Anwendung des Dosier-Aerosols unterwiesen werden, um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten. Zur Art der Anwendung bzw. Anleitung zum Gebrauch des Dosier-Aerosols siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Berodual N Dosier-Aerosol ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen Fenoterolhydrobromid und/oder Ipratropiumbromid, atropinähnlichen Substanzen oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1), sowie bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Tachyarrhythmie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Bei Patienten mit

- unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus,
 - frischem Myokardinfarkt,
 - Myokarditis,
 - schweren organischen Herz- oder Gefäßerkrankungen (insbesondere bei Vorliegen einer Tachykardie),
 - Hyperthyreose,
 - Phäochromozytom
- sollte Berodual N Dosier-Aerosol, speziell bei Überschreiten der empfohlenen Dosierung, nur nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können bei Sympathomimetika, zu denen auch Berodual zählt, beobachtet werden. Es gibt Hinweise nach Markteinführung sowie aus Veröffentlichungen für ein seltenes Auftreten einer mit Beta-Agonisten assoziierten Myokardischämie. Mit Berodual behandelte Patienten, die an einer schweren Grunderkrankung des Herzens leiden (z.B. isch-

ämische 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.

Wie andere Anticholinergika sollte Berodual N Dosier-Aerosol bei Patienten mit

- Prädisposition für ein Engwinkelglaukom,
 - vorbestehender Obstruktion der ableitenden Harnwege (z.B. Prostatahyperplasie oder Harnblasenhalsverengung),
 - Niereninsuffizienz,
 - Leberinsuffizienz
- nur mit Vorsicht angewendet werden.

Vereinzelte über Augenzusatzstoffe berichtet (d.h. Mydriasis, erhöhter Augeninnendruck, Engwinkelglaukom und Augenschmerzen), wenn vernebeltes Ipratropiumbromid allein oder in Kombination mit einem adrenergen Beta₂-Agonisten in Kontakt mit den Augen kommt.

Achtung! Die Patienten müssen daher in der korrekten Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol unterwiesen werden. Es muss darauf geachtet werden, dass das Produkt nicht in die Augen gelangt.

Anzeichen eines akuten Engwinkelglaukoms können sein:

- Augenschmerzen oder -beschwerden,
- verschwommenes Sehen,
- Augenthalos,
- unwirkliches Farbempfinden,
- gerötete Augen bedingt durch Blutstauungen in der Bindehaut und Hornhaut-ödem.

Bei Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome sollte der Patient unverzüglich einen Augenarzt aufsuchen, damit eine Behandlung mit miotischen Augentropfen eingeleitet werden kann.

Insbesondere bei Patienten mit zystischer Fibrose kann es bei Behandlung mit inhalativen Anticholinergika häufiger zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen kommen.

Daueranwendung

- Bei Patienten mit Asthma sollte Berodual nur bei Bedarf angewendet werden. Bei Patienten mit leichter COPD ist eine bedarfsorientierte (symptomorientierte) Anwendung einer regelmäßigen Anwendung unter Umständen vorzuziehen.
- Zur Kontrolle der Atemwegsentszündung und zur Vorbeugung einer Verschlechterung des Krankheitsbildes bei Patienten mit Asthma oder einer auf Glukokortikoide ansprechenden COPD sollte die zusätzliche Gabe oder die Dosiserhöhung antiinflammatorischer Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Bei Asthmapatienten ist ein ansteigender Bedarf von Arzneimitteln mit Beta₂-Agonisten, wie Berodual N Dosier-Aerosol, zur Behandlung der Bronchialobstruktion ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung.

Verschlimmert sich die Bronchialobstruktion, so ist ein erhöhter Gebrauch von Arzneimitteln mit Beta₂-Agonisten über die

empfohlene Dosis hinaus über einen längeren Zeitraum ungeeignet und möglicherweise bedenklich. In dieser Situation muss der Therapieplan des Patienten und besonders die Notwendigkeit der antiinflammatorischen Therapie mit inhalativen Glucokortikoiden überprüft werden, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden antiinflammatorischen Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden, um einer potenziell lebensbedrohlichen Verschlimmerung der Beschwerden vorzubeugen.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen der Grunderkrankung bis hin zu Todesfällen berichtet worden, wenn das Bronchialasthma mit Beta₂-Sympathomimetika zur Inhalation über längere Zeit mit hohen und überhöhten Dosen behandelt wurde und die entzündungshemmende Therapie unzureichend war. Die ursächlichen Zusammenhänge konnten bisher nicht hinreichend geklärt werden. Eine entscheidende Rolle scheint aber die unzureichend entzündungshemmende Therapie zu spielen.

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren sollten nur unter ärztlicher Kontrolle in Kombination mit Berodual N Dosier-Aerosol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die hoch dosierte Behandlung mit Beta₂-Agonisten kann möglicherweise zu einer schweren Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.9). Bei niedrigen Ausgangswerten für Kalium ist der Kaliumspiegel zu kontrollieren.

Der Blutzuckerspiegel kann ansteigen. Bei Diabetes mellitus ist deshalb der Blutzuckerspiegel zu kontrollieren.

Nach der Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol können in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp wie Urtikaria, Angioödem, Ausschlag, Bronchospasmus und oropharyngeales Ödem sowie andere allergische Reaktionen auftreten.

Enthält Ethanol 99% (Alkohol; weniger als 100 mg pro Einzelgabe).

Die Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die Wirkung von Berodual N Dosier-Aerosol kann bei gleichzeitiger Behandlung durch die nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Arzneimittelgruppen beeinflusst werden.

- Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:
 - andere Beta-Adrenergika (alle Anwendungsarten),
 - andere Anticholinergika (alle Anwendungsarten),
 - Xanthinderivate (wie Theophyllin),

- antiinflammatorischen Substanzen (Kortikosteroide),
- Monoaminoxidasehemmer,
- trizyklische Antidepressiva,
- Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Halothan, Trichloräthylen und Enfluran). Hierbei können vor allem die Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System verstärkt sein.

- Abschwächung der Wirkung:
 - gleichzeitige Gabe von Beta-Rezeptorenblockern.
- Sonstige mögliche Wechselwirkungen: 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.

Hypokaliämie kann bei Patienten, die Digoxin erhalten, zu einer verstärkten Arrhythmie neigen führen. Zusätzlich kann eine Hypoxie die Auswirkungen einer Hypokaliämie auf den Herzrhythmus verstärken. In diesen Fällen empfiehlt sich die Überwachung des Serumkaliumspiegels.

Die Gefahr eines akuten Glaukomanfalls (siehe Abschnitt 4.4) wird erhöht, wenn vernebeltes Ipratropiumbromid allein oder in Kombination mit einem Beta₂-Agonisten in die Augen gelangt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nicht-klinische Daten in Kombination mit vorliegender Erfahrung beim Menschen haben keine Hinweise auf unerwünschte Effekte von Fenoterol oder Ipratropium in der Schwangerschaft erbracht. Trotzdem sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich des Gebrauchs von Arzneimitteln während der Schwangerschaft angewendet werden.

Die hemmende Wirkung von Fenoterol auf Kontraktionen der Gebärmutter sollte beachtet werden. Die Anwendung von Beta₂-Agonisten am Ende der Schwangerschaft oder in hohen Dosen kann beim Neugeborenen nachteilige Wirkungen hervorrufen (Tremor, Tachykardie, Blutzucker-Schwankungen, Hypokaliämie).

Stillzeit

Nicht-klinische Daten haben gezeigt, dass Fenoterol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist unbekannt, ob Ipratropium in die Muttermilch ausgeschieden wird; aber es ist unwahrscheinlich, dass Ipratropium den Säugling in einem nennenswerten Ausmaß erreichen würde, insbesondere beim Zuführen als Aerosol. Wenn Berodual einer stillenden Frau verabreicht wird, ist Vorsicht angebracht.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen weder für die Kombination von Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid noch für die Einzelkomponenten vor. Nicht-klinische Studien, die mit den Einzelkomponenten Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid durchgeführt wurden, zeigten keine un-

erwünschten 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 Berodual Nebenwirkungen wie zum Beispiel Schwindel, Tremor, Akkommodationsstörungen, Pupillenerweiterung und verschwommenes Sehen auftreten können und sie daher beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten solcher Nebenwirkungen sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie zum Beispiel Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Berodual Nebenwirkungen haben.

a) Allgemeine Beschreibung

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können auf die anticholinergen und beta-adrenergen Eigenschaften von Berodual zurückgeführt werden.

b) Tabelle der Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen und der Arzneimittelüberwachung der Anwendung nach der Zulassung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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

Selten: anaphylaktische Reaktionen*, Überempfindlichkeit*

Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung

Selten: Hypokaliämie*
Sehr selten: Blutzuckeranstieg

Psychische Erkrankungen

Gelegentlich: Nervosität
Selten: Agitation, psychische Veränderungen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerz, Tremor, Schwindel

Häufigkeit
nicht bekannt: Hyperaktivität

Augenerkrankungen

Selten: Glaukom*, Anstieg des Augeninnendrucks*, Akkommodationsstörungen*, Mydriasis*, verschwommenes Sehen*, Augenschmerzen*, Hornhaut-

ödem*, Hyperämie der Augenbindehaut*, Sehen von Farbkreisen*

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen
Selten: Arrhythmien, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie*, Myokardischämie*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten
Gelegentlich: Pharyngitis, Dysphonie
Selten: Bronchospasmus, Reizungen in Hals und Rachen, Pharynxödem, Verkrampfung der Kehlkopfmuskulatur*, inhalationsbedingter (paradoxe) Bronchospasmus*, trockener Hals*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Erbrechen, Übelkeit, Mundtrockenheit
Selten: Stomatitis, Glossitis, gastrointestinale Motilitätsstörungen**, Durchfall, Verstopfung*, Mund-Ödem*, Sodbrennen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Angioödem*, Petechien, Hyperhidrose*

Erkrankungen der Muskeln, des Skeletts und Bindegewebes

Selten: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harnverhalt

Untersuchungen

Gelegentlich: Blutdrucksteigerung (systolisch)
Selten: Blutdrucksenkung (diastolisch), Thrombozytopenie

* Diese Nebenwirkung wurde in keiner der ausgewählten klinischen Studien beobachtet. Die Abschätzung der Häufigkeit stützt sich auf die Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls, berechnet mit der Gesamtzahl behandelter Patienten gemäß EU SmPC Guideline (3/4968 = 0,0006 entspricht „selten“).

** Insbesondere bei Patienten mit zystischer Fibrose kann es bei Behandlung mit inhalativen Anticholinergika (wie auch in Berodual enthalten) häufiger zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen kommen.

c) Angaben zu häufig auftretenden Nebenwirkungen

Wie bei jeder inhalativen Therapie können auch unter Berodual Anzeichen von lokaler Reizung auftreten. In klinischen Prüfungen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen: Husten, trockener Mund, Kopfschmerz, Tremor, Pharyngitis, Übelkeit, Schwindel, Dysphonie, Tachykardie, Palpitationen, Erbrechen, Anstieg des systolischen Blutdrucks und Nervosität.

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 der Intoxikation

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 zur Hyperglykämie kommen.

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

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

Symptome einer Überdosierung mit Ipratropiumbromid (z. B. Mundtrockenheit, Sehstörungen) sind von leichter Natur, da die systemische Verfügbarkeit von inhaliertem Ipratropiumbromid sehr gering ist.

b) Therapie von Intoxikationen

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

Gabe von Sedativa und Tranquilizern. In schweren Fällen ist eine Behandlung auf der Intensivstation angezeigt. Die Wirkungen von Fenoterol können durch Beta-Rezeptorenblocker (vorzugsweise beta₁-selektiv) antagonisiert werden. Hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren (möglicherweise tödlichen) Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD durch vorsichtige Titration Rechnung zu tragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika; ATC-Code: R03AL01

Berodual enthält zwei aktive bronchodilatatorische Bestandteile: Ipratropiumbromid, welches eine anticholinerge Wirkung aufweist und Fenoterolhydrobromid, einen beta-adrenergen Wirkstoff.

Ipratropiumbromid ist eine quartäre Ammoniumverbindung mit anticholinergen (para-

sympatholytischen) Eigenschaften. In nicht-klinischen Studien hemmt es Vagusvermittelte Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin, der vom Vagusnerven freigesetzte Transmitter. Anticholinergika verhindern den Anstieg der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration, der durch die Interaktion von Acetylcholin mit dem Muskarin-Rezeptor auf der glatten Muskulatur der Bronchien verursacht wird. Die Freisetzung von Ca⁺⁺ wird durch das Second-Messenger-System, das aus IP₃ (Inositoltriphosphat) und DAG (Diacylglycerol) besteht, vermittelt.

Bei der Bronchodilatation nach Inhalation von Ipratropiumbromid handelt es sich primär um einen lokalen, standortspezifischen Effekt und nicht um einen systemischen.

Fenoterolhydrobromid ist ein direkt wirkender sympathomimetischer Wirkstoff, der im therapeutischen Dosisbereich selektiv Beta₂-Rezeptoren stimuliert. Die Stimulation von Beta₁-Rezeptoren kommt bei höheren Dosisbereichen zum Ausdruck. Die Besetzung der Beta₂-Rezeptoren aktiviert die Adenylatzyklase über ein stimulatorisches Gs-Protein. Der Anstieg von zyklischem AMP aktiviert die Proteinkinase A, welche dann Zielproteine in glatten Muskelzellen phosphoryliert. Dies wiederum führt zur Phosphorylierung von Myosin-Leichtketten-Kinase, Hemmung der Hydrolyse von Phosphoinositol und Öffnung von bestimmten Calcium-aktivierten Kaliumkanälen. Fenoterolhydrobromid relaxiert die glatte Muskulatur der Gefäße und Bronchien und schützt vor bronchokonstriktorischem Stimuli wie Histamin, Metacholin, kalte Luft und Allergen (frühe Antwort). Nach Verabreichung wird die Freisetzung von bronchokonstriktorischem und proinflammatorischen Mediatoren aus Mastzellen blockiert. Des Weiteren wurde eine Steigerung der mucoziliären Clearance nach Gabe von Fenoterol (0,6 mg) nachgewiesen.

Höhere Plasmakonzentrationen, die häufiger mit oraler und noch häufiger mit intravenöser Verabreichung erreicht werden, hemmen die uterine Motilität. Ebenfalls bei höheren Dosen werden metabolische Effekte beobachtet: Lipolyse, Glykogenolyse, Hyperglykämie und Hypokaliämie. Letztere wird durch eine erhöhte K⁺-Aufnahme primär in den Skelettmuskel verursacht.

Beta-adrenerge Wirkungen auf das Herz wie Anstieg der Herzfrequenz und -kontraktilität sind auf die vaskulären Effekte von Fenoterol, kardiale Beta₂-Stimulation und - bei suprathérapeutischen Dosen - die Stimulation von Beta₁-Rezeptoren zurückzuführen. Wie bei anderen beta-adrenergen Wirkstoffen sind Verlängerungen der QT-Zeit berichtet worden. Für Fenoterol Dosier-Aerosole waren diese schwach ausgeprägt und wurden bei höheren als den empfohlenen Dosen beobachtet. Jedoch kann die systemische Exposition nach Verabreichung mit Verneblern (Lösung zur Inhalation) höher sein als mit den für Dosier-Aerosole empfohlenen Dosen. Die Bedeutung für den Patienten ist nicht bewiesen. Tremor ist ein häufiger beobachteter Effekt von Beta-Agonisten. Im Unterschied zu den Wirkungen auf die glatte Muskulatur der Bronchien unterliegen die systemischen

Wirkungen von Beta-Agonisten auf die Skelettmuskulatur der Toleranz-Entwicklung.

Durch die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Wirkstoffe werden die Bronchien durch Beeinflussung verschiedener pharmakologischer Wirkstellen dilatiert. Die beiden Wirkstoffe ergänzen sich daher gegenseitig in ihrer spasmolytischen Wirkung auf die bronchialen Muskeln und erlauben einen breiten therapeutischen Einsatz im Feld bronchopulmonaler Erkrankungen, die mit einer Konstriktion des Respirationstrakts bzw. der Atemwege assoziiert sind. Durch die sich gegenseitig ergänzende Wirkung wird nur ein sehr kleiner Anteil des beta-adrenergen Bestandteils benötigt, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, was eine individuelle, für jeden Patienten geeignete Dosierung mit einem Minimum an Nebenwirkungen erleichtert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die therapeutische Wirkung der Kombination von Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid wird durch eine lokale Wirkung in den Atemwegen hervorgerufen. Die Pharmakodynamik des Bronchodilatation ist daher unabhängig von der Pharmakokinetik der wirksamen Bestandteile des Präparats.

Nach inhalativer Anwendung werden 10 - 39 % einer Dosis normalerweise in den Lungen deponiert, abhängig von der Formulierung, der Inhalationstechnik und dem Inhalationssystem. Der restliche Anteil der Dosis wird im Mundstück, im Mund sowie in den oberen Atemwegen (Oropharynx) deponiert. Eine ähnliche Menge der Dosis wird nach Inhalation mit einem Dosier-Aerosol in den Atemwegen deponiert. In Versuchen wurde beobachtet, dass insbesondere nach Inhalation der wässrigen Lösung mit dem RespiMat®-Inhalator die Lungendeposition um mehr als das 2-fache höher ist als unter Anwendung eines Dosier-Aerosols. Die oropharyngeale Deposition ist entsprechend vermindert und ist bei der Anwendung eines RespiMat®-Inhalators deutlich geringer als bei der Anwendung eines Dosier-Aerosols. Der in der Lunge deponierte Anteil der Dosis geht schnell (innerhalb von Minuten) in den Blutkreislauf über. Der Anteil des im Oropharyngealbereich deponierten Wirkstoffs wird langsam verschluckt und passiert den Gastrointestinaltrakt. Deshalb hängt die systemische Exposition sowohl von der oralen als auch der pulmonalen Bioverfügbarkeit ab.

Es gibt keinen Hinweis dafür, dass sich die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe in der Kombination von der Pharmakokinetik der Monosubstanzen unterscheidet.

Fenoterolhydrobromid

Der verschluckte Anteil wird vorwiegend zu Sulfatkonjugaten metabolisiert. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung ist gering (etwa 1,5 %). Nach intravenöser Gabe nähern sich das freie und das konjugierte Fenoterol einem Prozentsatz von 15 % und 27 % der verabreichten Dosis im kumulativen 24-Stunden-Urin an. Nach inhalativer Anwendung von Berodual Dosier-Aerosol wird etwa 1 % der inhalierten Dosis als freies Fenoterol mit dem

24-Stunden-Urin ausgeschieden. Auf Grundlage dieser Daten wird die systemische Gesamt-Bioverfügbarkeit von inhalierten Dosen Fenoterolhydrobromid auf 7 % geschätzt.

Kinetische Parameter zur Beschreibung der Disposition von Fenoterol wurden aus den Plasmakonzentrationen nach intravenöser Gabe berechnet. Nach intravenöser Gabe können Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven mit einem 3-Kompartiment-Modell beschrieben werden, wobei die terminale Halbwertszeit etwa 3 Stunden beträgt. In diesem 3-Kompartiment-Modell liegt das scheinbare Verteilungsvolumen von Fenoterol im Steady-State (VD_{ss}) bei etwa 189 l ($\approx 2,7$ l/kg).

Die Plasmaproteinbindung des Präparats liegt bei etwa 40 %.

Nicht-klinische Studien an Ratten zeigten, dass Fenoterol und seine Metaboliten die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Die Gesamt-Clearance von Fenoterol beträgt 1,8 l/min und die renale Clearance 0,27 l/min. In einer Studie zum Ausscheidungsgleichgewicht betrug die kumulative renale Ausscheidung (2 Tage) der radioaktiv markierten Substanzen (einschließlich der Muttersubstanz und aller Metaboliten) nach intravenöser Gabe 65 % der Dosis. Die über den Stuhl ausgeschiedene Gesamt-Radioaktivität betrug 14,8 % der Dosis. Nach oraler Gabe betrug die innerhalb von 48 Stunden über den Urin ausgeschiedene Gesamt-Radioaktivität ca. 39 % der Dosis und die über den Stuhl ausgeschiedene Gesamt-Radioaktivität 40,2 % der Dosis.

Ipratropiumbromid

Die kumulative renale Ausscheidung (0 - 24 h) von Ipratropium (Muttersubstanz) nähert sich einem Prozentsatz von 46 % der intravenös verabreichten Dosis, weniger als 1 % der oral verabreichten Dosis und etwa 3 - 13 % der mittels Berodual Dosier-Aerosol inhalierten Dosis an. Auf Grundlage dieser Daten wird die systemische Gesamt-Bioverfügbarkeit von oralen und inhalierten Dosen von Ipratropiumbromid auf 2 % bzw. 7 - 28 % geschätzt. Demnach tragen verschluckte Anteile von Ipratropiumbromid-Dosen nicht maßgeblich zur systemischen Exposition bei. Kinetische Parameter zur Beschreibung der Disposition von Ipratropium wurden aus den Plasmakonzentrationen nach intravenöser Gabe berechnet. Dabei wurde eine rasche biphasische Abnahme der Plasmakonzentrationen beobachtet. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (VD_{ss}) liegt bei etwa 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). Die Plasmaproteinbindung des Präparats ist minimal (weniger als 20 %). Nicht-klinische Studien an Ratten und Hunden zeigten, dass das quartäre Amin Ipratropium die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert.

Die Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase beträgt etwa 1,6 Stunden. Die Gesamt-Clearance von Ipratropium beträgt 2,3 l/min und die renale Clearance 0,9 l/min. Vermutlich werden nach intravenöser Gabe etwa 60 % der Dosis hauptsächlich in der Leber durch Oxidation metabolisiert.

In einer Studie zum Ausscheidungsgleichgewicht betrug die kumulative renale Ausscheidung (6 Tage) der radioaktiv markierten Substanzen (einschließlich der Mutter-

substanz und aller Metaboliten) 72,1 % nach intravenöser Gabe, 9,3 % nach oraler Gabe und 3,2 % nach Inhalation. Die über den Stuhl ausgeschiedene Gesamt-Radioaktivität betrug 6,3 % nach intravenöser Gabe, 88,5 % nach oraler Gabe und 69,4 % nach Inhalation. Die Ausscheidung der radioaktiv markierten Substanzen nach intravenöser Gabe erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Die Eliminationshalbwertszeit der radioaktiv markierten Substanzen (Muttersubstanz und Metaboliten) beträgt 3,6 Stunden. Die Bindung der Hauptmetaboliten im Urin an den Muscarin-Rezeptor ist vernachlässigbar und die Metaboliten werden als unwirksam betrachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit einzelnen Dosen der Kombination von Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid im Verhältnis 1:2,5 (Ipratropiumbromid/Fenoterolhydrobromid) an Mäusen und Ratten nach oraler, intravenöser und inhalativer Gabe zeigten eine geringe akute Toxizität. Verglichen mit den Einzelsubstanzen, wurden die LD₅₀-Werte der Kombination beider Substanzen mehr von Ipratropiumbromid als von Fenoterolhydrobromid bestimmt, ohne Hinweise auf Potenzierung.

Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben der Kombination von Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid wurden an Ratten (oral, inhalativ) und Hunden (intravenös, inhalativ) über bis zu 13 Wochen durchgeführt. Dabei wurde bei bis zu mehrere hundertmal höheren Konzentrationen als denen für Menschen empfohlenen nur geringe toxische Effekte beobachtet. Myokardiale Vernarbungen am linken Ventrikel wurden nur bei einem Tier der höchsten Behandlungsgruppe (84 µg/kg/Tag) in der 4-wöchigen Studie an Hunden mit intravenösen Gaben gesehen. Die 13-wöchige Studie an Ratten mit oralen Gaben sowie die 13-wöchige Studie an Hunden mit inhalativen Gaben zeigten keine toxikologischen Veränderungen, die über die proportional für die Einzelsubstanzen auftretenden Veränderungen hinausgehen.

Nichts wies auf eine Potenzierung der Toxizität bei einer Kombination der beiden Substanzen verglichen mit den Monosubstanzen hin. Alle beobachteten unerwünschten Ereignisse sind sowohl für Fenoterolhydrobromid als auch für Ipratropiumbromid wohl bekannt.

Bei Ratten und Kaninchen traten nach inhalativer Gabe der Kombination von Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid keine teratogenen Effekte auf. Ebenso wurden keine teratogenen Effekte nach Gabe von Ipratropiumbromid und nach inhalativer Gabe von Fenoterolhydrobromid beobachtet. Nach oraler Gabe induzierte Fenoterolhydrobromid bei Dosen > 25 mg/kg/Tag (Kaninchen) und > 38,5 mg/kg/Tag (Mäuse) eine erhöhte Fehlbildungsrate.

Die beobachteten Fehlbildungen werden als Klasseneffekt von Beta-Agonisten betrachtet. Die Fertilität war bei Ratten bei oralen Dosen bis zu 90 mg/kg/Tag Ipratropiumbromid und bis zu 40 mg/kg/Tag Fenoterolhydrobromid nicht beeinträchtigt.

Studien zur Genotoxizität der Kombination beider Wirkstoffe wurden nicht durchgeführt. In-vitro- und in-vivo-Tests zeigten, dass weder Fenoterolhydrobromid noch Ipratropiumbromid ein mutagenes Potenzial aufweisen.

Studien zur Karzinogenität der Kombination beider Wirkstoffe wurden nicht durchgeführt. In Langzeitstudien mit Ipratropiumbromid an Mäusen und Ratten wurden keine kanzerogenen Effekte festgestellt. Für Fenoterolhydrobromid wurden Studien zur Karzinogenität nach oraler (Mäuse, 18 Monate, Ratten, 24 Monate) und inhalativer Verabreichung (Ratten, 24 Monate) durchgeführt. Bei oralen Dosen von 25 mg/kg/Tag wurde bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen des Uterus mit unterschiedlicher mitotischer Aktivität und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen des Mesovariums beobachtet. Diese Befunde sind bekannte Effekte, die durch die lokale Wirkung von Beta-Adrenergika an den glatten Muskelzellen des Uterus von Mäusen und Ratten verursacht werden. Unter Berücksichtigung des heutigen Forschungsstandes sind diese Ergebnisse für den Menschen nicht zutreffend. Alle anderen gefundenen Neoplasien wurden als häufige Formen von Neoplasie betrachtet, die spontan in den verwendeten Stämmen auftreten und zeigten keine sich aus einer Behandlung mit Fenoterolhydrobromid ergebende biologisch relevante Erhöhung der Inzidenz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran, 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

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckgasinhalation, Lösung: Unter Druck stehende Lösung in einem Behälter aus rostfreiem Stahl mit Dosierventil, mit abnehmbarem Mundrohr mit hellgrauer Verschlusskappe aus Kunststoff.

Packungsgrößen:

Originalpackung mit 10 ml Lösung
Originalpackung mit 3 × 10 ml Lösung
Klinikpackung mit 100 (10 × 10) ml Lösung
Klinikpackung mit 300 (30 × 10) ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

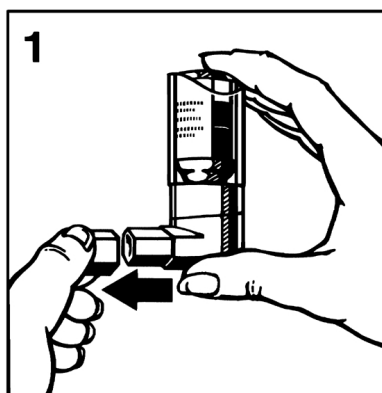
Die Patienten müssen hinsichtlich der korrekten Anwendung von Berodual N Dosier-Aerosol instruiert werden.

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 Schutzkappe abnehmen und das Dosier-Aerosol **2-mal betätigen**.

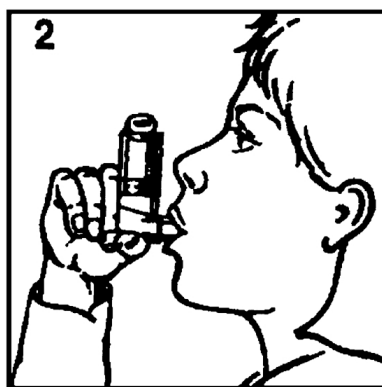
Bei **jeder** Anwendung ist Folgendes zu beachten:

1. Schutzkappe abnehmen (Abbildung 1). Sollte das Dosier-Aerosol einmal länger als 3 Tage nicht benutzt worden sein, sollte es vor der neuerlichen Anwendung 1-mal betätigt werden.



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 be-

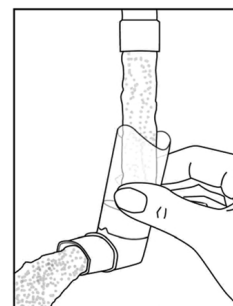
nutzt worden sein, sollte es vor der neuerlichen Anwendung 1-mal betätigt werden. Sorgfältig muss darauf geachtet werden, dass der Inhalationsnebel nicht in die Augen gelangt.

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

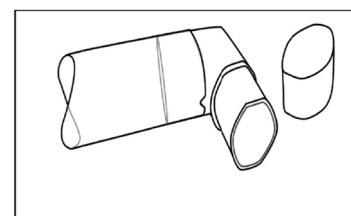
Weitere Hinweise:

Reinigen Sie das Mundrohr mindestens einmal pro Woche.

Es ist wichtig, das Mundrohr sauber zu halten, um sicherzustellen, dass sich kein Arzneimittel abgelagert und das Spray blockiert. Zum Reinigen nehmen Sie zuerst die Schutzkappe ab, entfernen den Behälter vom Mundrohr und spülen das Mundrohr mit warmen Wasser bis keine Arzneimittelrückstände 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 Behälter wieder ein und die Schutzkappe auf (Abbildung 4).



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.

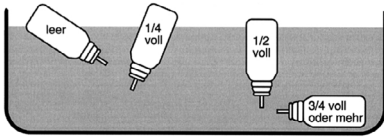
Der unter Überdruck stehende Behälter darf nicht gewaltsam geöffnet werden.

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

Der ungefähre Füllungsgrad des Dosier-Aerosols kann folgendermaßen überprüft werden:

- Schütteln Sie den Behälter, um festzustellen, ob noch Flüssigkeit enthalten ist.

- 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 ungefähren Füllungsgrad.



Die verschiedenen Lagen des Aerosolbehälters sollen den ungefähren Füllungsgrad wiedergeben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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. ZULASSUNGSNUMMERN

1064.00.00
46750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
28.05.1980 (Zul.-Nr. 1064.00.00) /
22.12.2000 (Zul.-Nr. 46750.00.00)
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 19.05.2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt