

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spiropent® Tropfen
0,059 mg/ml, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Clenbuterolhydrochlorid

1 ml Lösung (20 Tropfen) enthält 0,059 mg Clenbuterolhydrochlorid.

7 Tropfen entsprechen 0,02 mg Clenbuterolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil:
enthält Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen oder zum Inhalieren

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.

Hinweis

Spiropent Tropfen sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tropfen sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zur Einnahme

Spiropent Tropfen sollten individuell dosiert und zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Empfindlich auf β_2 -Sympathomimetika reagierende Patienten benötigen in der Regel eine geringere Tagesdosis als die durchschnittlich empfohlene. Bei solchen Patienten kann auch eine einschleichende Behandlung angezeigt sein.

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet, nehmen Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene in der Regel 2 × täglich 7 Tropfen.

Im Verlauf einer längeren Behandlung kann die Dosis häufig auf 2 × 4 Tropfen täglich reduziert werden. Bei stärkeren Atembeschwerden kann die Behandlung an den ersten 2–3 Tagen mit bis zu 2 × 14 Tropfen täglich begonnen und nach Eintritt einer anhaltenden Besserung mit verringerter Dosis weitergeführt werden.

Bei Kindern bis zu 12 Jahren ist im Allgemeinen wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben zu dosieren:

Lebensalter	Körpergewicht	Tagesdosis
2–4 Jahre	12–16 kg	2 × 3 Tropfen
4–6 Jahre	16–22 kg	2 × 4 Tropfen
6–12 Jahre	22–35 kg	2 × 6 Tropfen

Bei einer Dauertherapie mit Spiropent Tropfen kann die angegebene Dosierung analog der Erwachsenendosierung halbiert werden.

Dem Dosierungsschema für Kinder sind Erfahrungswerte von 0,0008 bis 0,0015 mg Clenbuterolhydrochlorid/kg Körpergewicht/Tag zugrunde gelegt.

Zur Inhalation

Spiropent Tropfen können nach entsprechender Verdünnung mit Elektroverneblern und Respiratoren inhaliert werden.

Zur Anwendung verdünnt man die Tropfen mit 3–5 ml Aqua destillata oder physiologischer Kochsalzlösung. Die Inhalationsdauer sollte mindestens 5 Minuten betragen. Vor der Anwendung soll die Inhalationslösung auf Körpertemperatur erwärmt werden.

Bei der **Dauerbehandlung** obstruktiver Atemwegserkrankungen sollten Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Einzelanwendung von Spiropent Tropfen vorzugsweise entsprechend der Häufigkeit und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) gewählt werden. Insbesondere bei Bronchialasthma sollten Spiropent Tropfen in Ergänzung zu einer Dauertherapie mit entzündungshemmend wirkenden Substanzen (z. B. Kortikoiden) zur Inhalation angewendet werden.

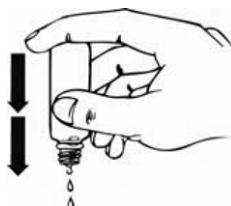
Falls eine **Dauerbehandlung** mit Spiropent Tropfen für notwendig erachtet wird, beträgt die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren 4–7 Tropfen 2–3-mal pro Tag und bei Kindern von 6 bis 12 Jahren 4 Tropfen 2–3-mal pro Tag. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 4 Stunden betragen.

Allgemeine Hinweise

Die Tagesgesamtdosis soll bei Erwachsenen 35 Tropfen 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.

Begleitend zur Behandlung mit Spiropent Tropfen sollte eine entzündungshemmende Dauertherapie durchgeführt werden.

Spiropent Tropfen enthalten keinen Alkohol (Ethanol).



Bitte achten Sie darauf, die Flasche beim Tropfen stets senkrecht zu halten, um die korrekte Dosierung zu gewährleisten.

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 ggf. durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln 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.

Spezielle Therapiehinweise

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

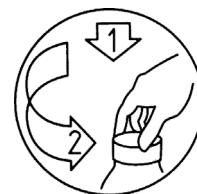
Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, ohne ärztliche Anweisungen den Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika, wie Spiropent Tropfen, von sich aus zu erhöhen.

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika, wie Spiropent Tropfen, ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung. In dieser Situation muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

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.

Kindergesicherter Flaschenverschluss:

Zum Öffnen Verschlusskappe nach unten drücken und gleichzeitig in Pfeilrichtung drehen. Nach Gebrauch muss die Verschlusskappe wieder fest zugelegt werden, damit die Kindersicherung erneut gewährleistet ist.



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Spiropent Tropfen dürfen nicht angewendet werden bei schwerer Hyperthyreose, tachykarden Arrhythmien und hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Spiropent Tropfen sollten nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

Spiropent® Tropfen 0,059 mg/ml, Lösung

- schweren organischen Herz- oder Gefäßerkrankungen, insbesondere koronarer Herzkrankheit und frischem Herzinfarkt;
- schwerer und unbehandelter Hypertonie;
- Aneurysmen;
- Hyperthyreose;
- unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus;
- Phäochromozytom.

Spiropent Tropfen sind nur bei Patienten indiziert, bei denen eine Therapie mit einem vergleichbaren inhalativ mittels Dosier-Aerosol oder Pulverinhalator verabreichten Medikament nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam ist.

Orale Darreichungsformen von Spiropent sind für die symptomorientierte Behandlung akuter Asthmaanfälle nicht geeignet.

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren dürfen nur unter strenger ärztlicher Überwachung gleichzeitig mit Spiropent angewendet werden. Anticholinergische Bronchodilatoren hingegen dürfen gleichzeitig inhaliert werden.

In Fällen akuter, sich rasch verschlimmern der Dyspnoe muss umgehend ein Arzt aufgesucht werden.

Bei Anwendung über einen längeren Zeitraum sollte der Patient im Hinblick auf eine Hinzunahme bzw. Ergänzung einer oder einer Intensivierung der entzündungshemmenden Therapie (z. B. inhalierte Kortikosteroide) wiederbewertet werden, um die Atemwegsentzündung zu beherrschen und Langzeitschäden zu verhindern.

Sollte sich die bronchiale Obstruktion verschlimmern, ist es nicht ratsam und möglicherweise gefährlich, Beta-Agonisten wie Spiropent über einen längeren Zeitraum in einer Dosis anzuwenden, die die empfohlene Dosis übersteigt. Die regelmäßige Anwendung von Beta-Agonisten in steigenden Mengen zur Kontrolle von Symptomen einer bronchialen Obstruktion kann auf eine abnehmende Krankheitskontrolle hinweisen. In diesem Fall sollte der Behandlungsplan des Patienten, insbesondere die Eignung der entzündungshemmenden Therapie, überprüft werden, um eine potenziell lebensbedrohliche Verschlechterung der Krankheitskontrolle zu verhindern.

Als mögliche Folge einer Therapie mit β_2 -Sympathomimetika kann eine schwerwiegende Hypokaliämie auftreten. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schwerem Asthma geboten, da sich dieser Effekt bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthin-Derivaten (Theophyllin), Kortikosteroiden und Diuretika verstärken kann. Eine Hypoxie kann die Auswirkungen einer Hypokaliämie auf den Herzrhythmus verschlimmern. In solchen Fällen wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen, deren Häufigkeit und Schweregrad dosisabhängig sind, können bei Sympathomimetika, zu denen auch Spiropent zählt, beobachtet werden. Es gibt Hinweise nach Markteinführung sowie aus Veröffentlichungen für ein seltenes Auftreten einer mit Beta-Agonisten assoziierten Myokardischämie. Mit Spiro-

pent 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.

Benzalkoniumchlorid kann Bronchospasmen hervorrufen.

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mg Natrium pro maximaler Tagesgesamtdosis, d. h. es ist praktisch natriumfrei.

Hinweise

Die Anwendung von Spiropent Tropfen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Bei der missbräuchlichen Anwendung von Spiropent Tropfen außerhalb der angegebenen Indikationsgebiete und in hohen Dosen können schwere, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten (siehe auch Abschnitt 4.9).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen β_2 -Sympathomimetika (neben Spiropent Tropfen), Methylxanthinen (z. B. Theophyllin), Anticholinergika (wie z. B. Atrovent® N Dosier-Aerosol) und entzündungshemmenden Arzneimitteln (Kortikosteroiden) kann die Wirkung von Spiropent Tropfen erhöht werden. Wenn Spiropent Tropfen mit anderen β_2 -Sympathomimetika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (wie z. B. Pirenzepin-haltige Präparate) angewendet werden, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten wie z. B. Tachykardien und Herzrhythmusstörungen.

Die Gabe von Betarezeptorenblockern hebt die Wirkung von Clenbuterol auf und kann zu schweren Bronchospasmen führen.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Therapie vermindert werden. Es sollte überprüft werden, ob eine Dosisänderung des Antidiabetikums erforderlich ist.

Bei hoch dosierter Therapie mit Spiropent Tropfen kann eine Hypokaliämie auftreten. Diese kann bei gleichzeitiger Anwendung von Methylxanthinen, Kortikosteroiden, Diuretika oder Digitalisglykosiden oder bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie noch verstärkt werden.

In Analogie zu anderen β_2 -Sympathomimetika ist eine erhöhte Arrhythmiegefahr bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen nicht auszuschließen. Die gleichzeitige Anwendung von Clenbuterol und Monoaminoxidase-Hemmstoffen oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Clenbuterol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Anwendung von Spiropent bei schwangeren Frauen gibt es begrenzte Daten. Wegen des ausgeprägten Wehen hemmenden Effektes der Wirksubstanz Clenbuterol soll Spiropent in den letzten Tagen vor einer Geburt nur nach ärztlicher Beratung angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Spiropent während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

Hinsichtlich der Reproduktionstoxizität zeigten Tierstudien keine direkten oder indirekten nachteiligen Effekte, sofern die maximal empfohlene Tagesdosis beim Menschen nicht um ungefähr das 1000-fache überschritten wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Vorklinische Studien haben gezeigt, dass Clenbuterol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Sollte während der Stillzeit eine Therapie mit Spiropent indiziert sein, sollte abgestillt werden.

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Tierstudien zeigten in Bezug auf die Fertilität keine direkten oder indirekten nachteiligen Effekte (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 sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Spiropent unerwünschte Wirkungen wie zum Beispiel Schwindel auftreten können und sie daher beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten der oben genannten Nebenwirkung sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie zum Beispiel Fahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel können Spiropent Tropfen Nebenwirkungen haben.

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

Störungen des Nervensystems

Häufig:	Tremor ¹ , Kopfschmerzen ¹
Gelegentlich:	Schwindel

Störungen des Muskel- und Bewegungsapparates

Gelegentlich:	Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe
---------------	--------------------------------

Psychische Störungen

Häufig:	Unruhegefühl ¹
Gelegentlich:	Nervosität



Sehr selten: Auftreten von psychischen Alterationen unter der inhalativen Therapie

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen (z. B. Juckreiz, Exanthem, Purpura, Thrombopenie, Gesichtsoedem)

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Übelkeit
Gelegentlich: Sodbrennen

Kardiologische Beschwerden

Häufig: Palpitationen¹
Gelegentlich: Tachykardie, Arrhythmien, Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)
Sehr selten: Pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre Extrasystolen
Nicht bekannt: Myokardischämie

Metabolische Störungen

Selten: Hypokaliämie
Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern sind möglich.

Störungen der Niere und des Urogenitaltraktes

Gelegentlich: Beeinträchtigungen beim Harnlassen

Störungen des Respirationstrakts (bei inhalativer Therapie)

Gelegentlich: Reizungen von Mund und Hals, Husten, paradoxe Bronchospasmen

Beim Auftreten von paradoxen Bronchospasmen soll die Behandlung sofort beendet werden.

¹ Solche Begleiterscheinungen klingen bei Fortführung der Therapie im Allgemeinen meist nach 1–2 Wochen ab.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Je nach dem Grad einer Überdosierung können folgende – für β_2 -Sympathomimetika bekannte – Nebenwirkungen auftreten:

Gesichtsrötung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpationen, Arrhythmien, Hypertonie, Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Erregung, eventuell Extrasystolen und heftiger Tremor insbesondere der Finger, aber auch am ganzen Körper. Es kann zur Hyperglykämie kommen.

Nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Fälle mit lebensbedrohlichem Verlauf und tödlichem Ausgang sind beobachtet worden, insbesondere bei Überdosierung von Clenbuterol im Rahmen von missbräuchlicher Anwendung.

Darüber hinaus wurde bei Überdosierung von Clenbuterol eine metabolische Azidose beobachtet.

Bei hohen Einzeldosen ist bei anderen β -Adrenergika eine dosisabhängige Senkung des Serumkaliumspiegels beobachtet

worden. Bei Patienten mit einer bestehenden Hypokaliämie (z. B. durch Thiazid-Diuretika oder Laxanzien) empfehlen sich entsprechende Kontrollen.

b) Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung nach β_2 -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkung von Clenbuterol kann durch Betarezeptorenblocker antagonisiert werden, hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale Rechnung zu tragen. Dies gilt auch für so genannte kardioselektive Betarezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

Bei oraler Überdosierung sollte eine Magenspülung erwogen werden. Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β_2 -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bronchospasmolytika/Antiasthmatica (Sympathomimetika, β_2 -Adrenergika)
ATC-Code: R03CC

Clenbuterol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum mit überwiegender β_2 -Selektivität.

Clenbuterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie die Relaxation der Uterusmuskulatur durch Stimulation der β_2 -Rezeptoren. Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem 3,5-Adenosinmonophosphat (cAMP) kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt.

Clenbuterol wirkt antiallergisch durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen. Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar.

Die β_2 -sympathomimetische Wirkung von Clenbuterol ist relativ stark bronchoselektiv, seine Wirkungen auf das Herz wie Anstieg der Herzfrequenz, Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) sind durch indirekte Folgen der vaskulären Wirkungen zu erklären.

In präklinischen Untersuchungen mit hohen Dosierungen ist für Clenbuterol, wie für andere β_2 -Sympathomimetika auch, eine Hypertrophie der quer gestreiften Muskulatur beschrieben worden. Der Wirkungsmechanismus für diesen Effekt ist noch nicht geklärt. Eine über die β -Rezeptoren der Myozyten vermittelte Reduktion des Proteinabbaus wird diskutiert. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar.

Die bronchospasmolytische Wirkung von Clenbuterolhydrochlorid per os beginnt nach 5–20 Minuten. Die Wirkdauer beträgt bis zu 14 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption nach oraler und inhalativer Verabreichung erfolgt schnell und vollständig.

Nach einer einzelnen oralen Dosis von 20 μ g oder 40 μ g Clenbuterolhydrochlorid werden maximale Plasmakonzentrationen von ungefähr 0,1 ng/ml bzw. 0,2 ng/ml nach 120 bis 180 Minuten erreicht.

Die Steady-State-Plasmakonzentrationen nach 4 Tagen oraler Behandlung mit dem empfohlenen Dosis-Regime entsprechen 0,2–0,3 ng/ml. Mit höheren initialen Dosierungen können die Steady-State-Konzentrationen im Plasma früher erreicht werden.

Für multiple Dosen von Spiropent im therapeutischen Dosisbereich besteht eine dosis-lineare Pharmakokinetik. Die minimale effektive Dosis inhalierten Clenbuterols beträgt 6 μ g/Anwendung.

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 45–68%. Das durch Kompartiment-Analyse bestimmte Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) beträgt 272,5 l.

Clenbuterol wird hauptsächlich als unveränderte Mutterverbindung ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin (87% innerhalb von 168 Stunden nach Verabreichung der Dosis). Die Gesamt-Clearance von Clenbuterol beträgt 110,5 ml/min, die renale Clearance 50,9 ml/min. Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit von 34 Stunden wurde durch Kompartiment-Analyse abgeschätzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Clenbuterol war von mittlerer bis hoher akuter Toxizität. Die oralen LD₅₀ Werte lagen im Bereich von ca. 176 mg/kg bei Mäusen bis zu 800 mg/kg bei Hunden, die intravenösen LD₅₀-Werte im Bereich von ca. 13 mg/kg bei Kaninchen bis 37,5–60 mg/kg bei Hunden. Wesentliche Anzeichen von Toxizität schlossen Lethargie, Ataxie, Konvulsionen, Tachypnoe und Dyspnoe ein.

Die Daten von Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben von Clenbuterol zeigen dosisabhängige myokardiale Nekrosen und/oder Vernarbungen auf. Nach oraler Verabreichung traten myokardiale Läsionen bei Ratten von 1 mg/kg/Tag aufwärts, bei Hunden bei Dosen von 0,1 mg/kg aufwärts auf.

In Inhalationsstudien mit Affen wurde bei Dosen von bis zu 0,15 mg/kg/Tag und in solchen mit Ratten bis zu 0,02 mg/kg/Tag keine Kardiotoxizität beobachtet, jedoch bei Ratten bei 2,58 mg/kg/Tag. Die myokardialen Läsionen werden als Klasseneffekte von β -Sympathomimetika angesehen, hauptsächlich verursacht durch eine zu verminderter Sauerstoffdurchblutung führende Reflextachykardie.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten bei Dosierungen bis zu 1 bzw. 0,3 mg/kg/Tag p.o. und 0,078 bzw. 0,3 mg/kg/Tag bei Inhalation keine Teratogenität oder Embryotoxizität. Bei Ratten beeinflussten orale Dosen von 0,015 mg/kg/Tag die Fertilität, das Reproduktionsverhalten sowie die peri- oder postnatale Entwicklung nicht. Exzessiv hohe Dosen von ≥ 10 mg/kg/Tag, die für den Menschen maximal empfohlene Tagesdosis von 0,06 mg um mehr als das 1000-fache über-

Spiropent® Tropfen 0,059 mg/ml, Lösung

schritten (basierend auf Dosen in mg/m² bei Tieren und Mensch), waren in bestimmten Stämmen von Kaninchen und Ratten matern-, foeto- und embryotoxisch sowie teratogen.

Teratogene Effekte (NOAEL) wurden bei Ratten und Kaninchen beim 135-fachen bzw. 270-fachen der für Menschen empfohlenen Tageshöchstdosis (basierend auf Dosen in mg/m² bei Tieren und Mensch) beobachtet.

Der teratogene Effekt wird als Klasseneffekt von β -Sympathomimetika (z.B. Vertebral-Costal-Syndrom) angesehen.

Clenbuterol zeigte weder *in vitro* noch *in vivo* mutagene oder klastogene Aktivität.

Studien zur Karzinogenizität mit Clenbuterol an Ratten und Mäusen zeigten bis zu einer oralen Dosis von 25 mg/kg/Tag kein tumorigenes oder karzinogenes Potenzial außer für mesovariable Leiomyome bei Sprague-Dawley-Ratten. Dieser Tumortyp ist bei einigen spezifischen Ratten-Stämmen nach Beta-Sympathomimetika-Exposition gut dokumentiert worden und wird so betrachtet, dass er kein Risiko für den Menschen darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch der Flasche beträgt die Haltbarkeit noch 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 ml Lösung
Klinikpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

3085.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.03.1983/18.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin