

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alupent®
0,5 mg/1 ml Injektionslösung

Alupent®
5 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Orciprenalinsulfat (Ph. Eur.)

Alupent, Injektionslösung

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Orciprenalinsulfat (Ph. Eur.).

Alupent, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Ampulle mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Orciprenalinsulfat (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur parenteralen Kurzzeittherapie bei akuten Zuständen bei Asthma bronchiale (z. B. Status asthmaticus) und bronchopulmonalen Erkrankungen mit asthmatischer Komponente.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung muss dem Einzelfall angepasst werden. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Injektionslösung

Erwachsene:

1–2 Ampullen intramuskulär oder subkutan evtl. auch ½ Ampulle sehr langsam (!) intravenös unter strenger medizinischer Überwachung

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Intravenöse Infusion:

Erwachsene: 5,0–10,0 µg/min

Die Alupent-Dosis in einer Infusionslösung mit ½ Ampulle zu 5 mg/10 ml beträgt bei einer Infusionsdauer von ca. 8 Stunden 5 µg/min, bei einer Infusionsdauer von 4 Stunden 10 µg/min.

Infusionsmenge und Infusionsdauer sollten sich jeweils nach der klinischen Situation richten.

Kinder und Jugendliche:

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alupent bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor. Alupent sollte daher bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Alupent, Injektionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, ist zur parenteralen Kurzzeittherapie bestimmt.

Injektionslösung

Zur langsamen intravenösen sowie zur intramuskulären und subkutanen Injektion.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Herstellung einer Lösung zur intravenösen Infusion empfiehlt es sich, ½ Ampulle zu 5,0 mg/10 ml zu einer der üblichen Infusionslösungen zu geben.

Folgende Infusionslösungstypen wurden geprüft und können verwendet werden:

Physiologische Kochsalzlösung, Glukoselösung 5 %, Xylitlösung 10 %, Infusionslösungen und Standardinjektionslösungen zur Elektrolytzufuhr (wie z. B. Jonosteril®, Sterofundin®, Tutofusin® und Ringerlösung), ohne weitere Zusätze.

Folgende Lösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen nicht verwendet werden:

Plasmasteril®

Weitere Lösungen wurden nicht geprüft und sollen deshalb nicht verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der nach Mischung mit den angegebenen Infusionslösungen (siehe Ziffer 6.3) erhaltenen gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 8 h bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

4.3 Gegenanzeigen

Bei einer Überempfindlichkeit gegenüber Alupent, bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Tachyarrhythmien, bei Patienten mit schwerer Hyperthyreose und bei Phäochromozytom darf das Arzneimittel nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren sollten nur unter strenger ärztlicher Überwachung zusammen mit Alupent angewendet werden; Anticholinergika können jedoch gleichzeitig inhaliert werden.

Bei unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellaage, frischem Herzinfarkt und/ oder schweren organischen Herz- und Gefäßveränderungen, und bei auf sympathomimetische Amine ungewöhnlich empfindlichen Patienten ist, insbesondere bei Vorliegen einer Tachykardie, die Behandlung mit Alupent – speziell bei Überschreiten der empfohlenen Dosierung – ärztlich besonders abzuwägen.

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 – entzündungshemmenden wie Kortikoiden, die

Bronchien erweiternden wie Theophyllin – oder eine Änderung der Dosierung neu festzulegen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung der vorgeschriebenen Dosis kann gefährlich sein.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen der Grunderkrankung bis hin zu Todesfällen berichtet worden, wenn das Bronchialasthma mit β-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.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können bei Sympathikomimetika, zu denen auch Alupent zählt, beobachtet werden. Es gibt Hinweise nach Markteinführung sowie aus Veröffentlichungen für ein seltenes Auftreten einer mit Beta-Agonisten assoziierten Myokardischämie. Mit Alupent 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.

Alupent Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

Eine Ampulle Alupent Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1,5 mmol (35,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

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

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-Sympathomimetika wie Alupent von sich aus zu erhöhen.

Ein ansteigender Bedarf von β-Sympathomimetika wie Alupent 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 zu-

sätzliche 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 Peakflowmeter gemessenen Atemstoßes.

Die Therapie mit Beta₂-Agonisten kann eine schwere Hypokaliämie nachschieben. Besondere Vorsicht ist bei schwerem Asthma geboten, da dieser Effekt durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Glukokortikoiden und Diuretika potenziert werden kann. Hypokaliämie kann bei Patienten, die Digitalisglykoside einnehmen, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Arrhythmien führen. Hypoxie kann diese Wirkung der Hypokaliämie verschlimmern. Unter solchen Bedingungen ist es empfehlenswert, den Serumkaliumspiegel zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen β-Adrenergika, Theophyllin, Anticholinergika und Kortikosteroiden kann die Wirkung von Alupent verstärkt werden. Wenn Alupent mit anderen β-Adrenergika, Xanthinderivaten (z.B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (z.B. pirenzepinhaltenen Tabletten) angewendet wird, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten.

Eine gleichzeitige inhalative Anwendung von Anticholinergika (z.B. Atrovent®) ist möglich.

Bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, sollten β-Adrenergika mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkung der β-Adrenergika hierbei verstärkt werden kann.

β-Rezeptorenblocker können die Wirkung von Alupent möglicherweise erheblich vermindern und Bronchospasmen auslösen.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika kann durch Alupent vermindert werden.

Halothan und andere halogenierte Narkosemittel sensibilisieren das Myokard gegenüber Sympathomimetika. Damit verbunden ist die Gefahr von Rhythmusstörungen, möglicherweise bis zum Kammerflimmern. Dies muss auch bei der Gabe von Alupent, insbesondere in der intravenösen Applikationsform, berücksichtigt werden; dies sollte auch bei der gleichzeitigen Gabe von Alupent in der inhalativen/oralen Applikationsform berücksichtigt werden, wobei es für eine klinische Relevanz keine Hinweise gibt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Gabe von β-Mimetika zum Ende der Schwangerschaft kann zu maternaler und fetaler Tachykardie sowie zu einer neonatalen Hypoglykämie führen. Tierexperimentelle Studien haben in sehr hoher Dosierung

eine Reproduktionstoxizität von Orciprenalin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), z.B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Dieser Befund wird als Klasseneffekt der Beta-Sympathomimetika angesehen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Orciprenalin bei Schwangeren vor. Empfehlungen zur Asthmatherapie in der Schwangerschaft raten nicht von der kurzzeitigen Anwendung von kurzwirksamen Beta-Agonisten ab.

Alupent sollte in der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Das Gleiche gilt wegen der Wehen hemmenden Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

Da nicht bekannt ist, ob Orciprenalin in die Muttermilch übergeht und zu Substanzwirkungen (Unruhe, Tachykardie) beim gestillten Kind führt, sollte eine Anwendung in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Orciprenalinsulfat nicht vor. Präklinische Studien mit Orciprenalinsulfat 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 Alupent unerwünschte Wirkungen wie z.B. Nervosität, Unruhegefühl und Schwindel auftreten können und sie daher beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen sollten die Patienten potentiell gefährliche Tätigkeiten wie z.B. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Viele unerwünschte Wirkungen können den beta₂-mimetischen Eigenschaften von Alupent zugerechnet werden, z.B. die ernste Hypokaliämie. Berichte über unerwünschte Wirkungen stammen aus klinischen Prüfungen, Spontanberichten nach Markteinführung sowie aus der Literatur. 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 Immunsystems

Selten: Anaphyllaktischer Schock
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypokaliämie

Psychische Störungen

Häufig: Nervosität
Nicht bekannt: Unruhegefühl

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Nicht bekannt: Tremor

Funktionsstörungen des Herzens

Häufig: Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen
Nicht bekannt: Myokardischämie

Respiratorische Funktionsstörungen

Häufig: Husten, lokale Irritationen
Nicht bekannt: paradoxe Bronchospasmen

Gastrointestinale Beschwerden

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen

Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Hautreaktionen
Sehr selten: Gesichtsrötung
Nicht bekannt: Schwitzen

Störungen des Muskel- und Bewegungsapparates

Häufig: Muskelkrämpfe, Myalgie
Nicht bekannt: Muskelschwäche

a) Untersuchungen

Nicht bekannt: Abnahme des diastolischen Blutdrucks, Zunahme des systolischen Blutdrucks

Beim Vorkommen dieser Erscheinungen soll im Einzelfall nach dem Ermessen des behandelnden Arztes die Dosis vermindert bzw. bei allergischen Hauterscheinungen die Therapie abgesetzt werden.

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

Symptome

Je nach Grad einer Überdosierung können die unter Punkt 4.8 für β-Adrenergika aufgeführten bekannten Nebenwirkungen verstärkt auftreten, insbesondere Tachykardie, Palpitationen, Zittern, Hypertonie, Hypotonie, erhöhte Blutdruckamplitude, Angina pectoris, Arrhythmien und Hautrötung. Bei Überdosierung von Orciprenalin ist auch eine metabolische Azidose beobachtet worden.

Therapie

Injektionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Überschreitung der empfohlenen Dosierung fordert die Überwachung des Patienten durch EKG-Kontrolle und Blutdruckmessung.

Therapie: Gabe von Sedativa, Tranquilizern, in schweren Fällen intensivtherapeutische Maßnahmen.

Bei Überdosierung von Alupent können β -Rezeptorenblocker, vorzugsweise β_1 -selektive, je nach Dringlichkeit parenteral oder oral verabreicht werden. Dabei muss bei Patienten mit Asthma bronchiale eine mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion beachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika, nichtselektive Beta-Adrenorezeptor-Agonisten

ATC-Code: R03C B 03

Orciprenalinsulfat ist ein β -Sympathomimetikum mit stimulierender Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren. α -adrenerge Wirkungen sind nicht nachgewiesen.

Bronchospasmyse durch Stimulation β -adrenerger Rezeptoren. Hemmung der Freisetzung von bronchospastisch wirksamen Mediatoren durch Erhöhung des zyklischen AMP in der Mastzelle (Mastzellstabilisierung). Damit Verhinderung der Manifestation der allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ I). Orciprenalinsulfat weist gute protektive Eigenschaften auf. Hemmung der Mastzelldegranulation auch bei unspezifischen Reizen. Unterstützung der physiologischen Klärfunktion der Atemwege durch Stimulierung der Zilienschlagfrequenz im bronchialen Bereich, damit Erhöhung des Schleimtransportes. Wie auch bei anderen Adrenergika durch Aktivierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in hohen Dosen initiale Kaliumverschiebung von extra- nach intrazellulär.

Orciprenalinsulfat beeinflusst den Lipid- und Zuckerstoffwechsel (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie).

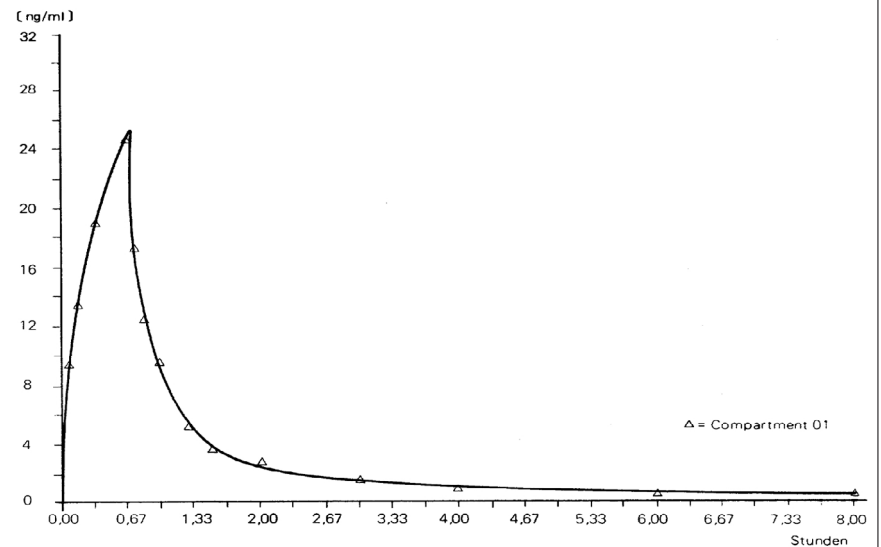
Positive Inotropie und Chronotropie. Eine relaxierende Wirkung auf die koronare und periphere Gefäßmuskulatur ist pharmakologisch nur in hoher Dosierung nachweisbar, im Vergleich zur Bronchospasmyse wesentlich schwächer und von kürzerer Dauer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Verabreichung von tritierter Orciprenalin-Lösung – entweder oral oder intravenös – zeigte, dass 44 % der Radioaktivität absorbiert wurden. Die Ausscheidung von freiem Orciprenalin nach oraler und intravenöser Verabreichung in den Urin zeigte jedoch, dass nur 10–15 % des Arzneimittels intakt absorbiert wurden, was einen signifikanten First-Pass-Effekt durch die Darmwand demonstriert.

Abbildung:

Gemessene Alupent-Konzentration im Plasma



Plasmaspiegel und mathematische Simulation mit einem 3-Compartment-Modell nach Alupent-Dauerinfusion.

Im Gegensatz zu Isoproterenol wird Orciprenalin von der Brenzkatechin-O-Methyl-Transferase oder der Monoaminoxidase nicht metabolisiert, da es eher einen Resorzin-Ring als einen Brenzkatechin-Ring hat.

Nach intravenöser Verabreichung (1 mg/40 Minuten) können die Plasmakonzentrationen von Orciprenalin (Abbildung) durch ein offenes 3-Compartment-Modell beschrieben werden, dessen Parameter in der Abbildungsunterschrift aufgeführt sind.

Siehe Abbildung

Dosis:	1 mg/40 min
$T_{0,5}$	α -Phase 0,75 min
$T_{0,5}$	β -Phase 16 min
$T_{0,5}$	γ -Phase 2,7 Std
V_{dss} (Steady State Verteilungsvolumen):	~ 60 Liter
Gesamt-Clearance	670 ml/Minute
Terminale Eliminationshalbwertszeit	2,6 Stunden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alupent besitzt bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen eine sehr geringe akute orale Toxizität. Die oralen LD_{50} -Werte betrugen 5.300 bis 8.130 mg/kg bei Mäusen, ~ 3.000 bis 5.000 mg/kg bei erwachsenen Ratten, 3.600 bis 5.400 mg/kg bei Kaninchen und > 4.000 mg/kg bei Rhesusaffen. Verglichen mit denen bei Nagetieren und Affen wurden beim Hund relativ niedrige orale LD_{50} -Werte (125–900 mg/kg) beobachtet.

Die intravenösen LD_{50} -Werte betrugen 88 bis 146 mg/kg bei Mäusen, 67 bis 125 mg/kg bei Ratten, 81 mg/kg bei Kaninchen und 30 bis 60 mg/kg bei Hunden.

In akuten Inhalationsstudien an Affen wurden keine letalen Konzentrationen erreicht; beim Hund wurde bei 355 mg/kg Mortalität beobachtet, die mediane letale Dosis lag jedoch bei > 455 mg/kg.

Die klinischen Hauptzeichen akuter Toxizität beinhalteten Atemdepression und As-

phyxie bei Nagetieren sowie Tachykardie, erhöhte Atemfrequenz, Speichelfluss und blutunterlaufene Sklera bei Hunden und Affen.

Wie bei allen Beta-Adrenorezeptor-Agonisten war das Zielorgan das Herz. Histologische Läsionen des Myokards waren charakteristische Veränderungen nach Verabreichung toxischer Dosen.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe von Alupent wurden bei der Ratte, beim Hund und beim Affen durchgeführt. In einer 15-wöchigen Studie mit Ratten wurden bis zu oralen Dosen von 500 mg/kg keine unerwünschten Ergebnisse beobachtet. Auch wurden in einer 27-wöchigen Studie mit Affen bei oralen Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag keine toxikologisch relevanten Anzeichen gesehen.

In einer oralen 13-Wochen Studie mit Hunden jedoch starb ein Tier nach 6,25 mg/kg, zwei nach 25 mg/kg und eins nach 100 mg/kg.

In inhalativen Toxizitätsstudien über 13 Wochen wurden bei Ratten bis zur höchsten Dosis von 10,69 mg/kg/Tag und bei Hunden bis zur höchsten Dosis von 3,7 mg/kg/Tag keine toxikologisch relevanten Veränderungen beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Alupent bei Ratten bis zu oralen Dosen von 40 mg/kg/Tag, bei Kaninchen bis zu 50 mg/kg/Tag und bei Rhesusaffen bis zu 5 mg/kg/Tag keine Fehlbildungen auslöst. Bzgl. der maximal empfohlenen oralen Tagesdosis am Menschen von 80 mg (1,6 mg/kg oder ~59 mg/m² bei 50 kg Körpergewicht) für erwachsene Frauen waren die entsprechenden Dosisvielfache bezogen auf mg/m² im Bereich von 1–10, abhängig von der Spezies. Höhere orale Dosen jedoch waren bei der Maus und beim Kaninchen maternotoxisch und teratogen. Bei Mäusen waren Dosen von 50 oder 500 mg/kg/Tag embryotoxisch und verursachten eine erhöhte Inzidenz von Gaumenspalten. Die Zunahme an Gau-

menspalten wird so gesehen, dass sie dem teratogenen Effekt eines erhöhten maternalen Kortikoidsiegels im Serum eine Stunde nach Verabreichung der Dosis zugeschrieben werden kann und wird als Klasseffekt von Beta-Sympathomimetika betrachtet. Die Verabreichung von 100 und 150 mg/kg/Tag an Kaninchen führte zu frühen Resorptionen und einigen Fehlbildungen einschließlich Verkürzung der Extremitätenknochen mit Syndaktylie und Brachydaktylie, persistierendem Ductus arteriosus, Hydrocephalus, Zwergwuchs mit polyzystischer Leber und Windung des Ureters. Hinsichtlich der maximal empfohlenen humanen Tagesdosis (MRHDD), wurden Fehlbildungen bei 3–20-fach höheren Dosen (abhängig von der Species) gefunden.

Es existieren keine Daten über die orale oder inhalative Anwendung von Metaproterenol (Orciprenalin) während der Stillzeit; die Angaben von verwandten Arzneimitteln deuten darauf hin, dass geschätzt wird, dass nur sehr wenig in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Ein AMES-Test mit Alupent zeigte in *S. typhimurium*-Stämmen TA 100 mit oder ohne metabolische Aktivierung bei Konzentrationen bis zu 5.000 mcg/Platte kein mutagenes Potenzial. Es wurde berichtet, dass Metaproterenol (Orciprenalin) im SHE-Transformations-Versuch, im Maus-Lymphom-Versuch, im CHO-Chromosomenaberrations-Versuch und auch im in vivo-Knochenmark-Mikronukleus-Test negativ war. Karzinogenitäts-Studien wurden bei Mäusen über 78 Wochen und bei Ratten über 104 Wochen durchgeführt, beide mit oralen Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag. Es wurde eine Erhöhung der Inzidenz von benignen mesovariellen Leiomyomen bei Ratten beobachtet. Es ist jetzt etabliert, dass diese karzinogene Antwort von Nagetieren sekundäre Folge eines besonderen pharmakodynamischen Effekts in diesem Gewebe bei der Ratte ist und kein Indikator für ein humanes Risiko. Es gab für das Präparat kein Anzeichen für ein karzinogenes Potenzial.

In einer Studie an Ratten wurden bis zu oralen Dosen von 15 mg/kg/Tag keine Effekte auf die Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Alupent, Injektionslösung

Natriumchlorid, Salzsäure 3,6% (ad pH 3,2) und Wasser für Injektionszwecke

Alupent, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Natriumchlorid, Salzsäure 3,6% (ad pH 3,2) und Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Folgende Lösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen zur Herstellung von Infusionslösungen nicht verwendet werden: Plasmasteril®.

Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
5 Jahre

Ampullen zu 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der nach Mischung mit den angegebenen Infusionslösungen (siehe Ziffer 4.2 – Dosierung – Art und Dauer der Anwendung) erhaltenen gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 8 h bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alupent, Injektionslösung:

Farblose Glasampullen 1 ml
Musterpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml
Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml
Klinikpackung mit 100 (20 × 5) Ampullen zu 1 ml

Alupent, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Farblose Glasampullen 10 ml
Musterpackung mit 5 Ampullen zu 10 ml
Originalpackung mit 5 Ampullen zu 10 ml
Klinikpackung mit 50 (10 × 5) Ampullen zu 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

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
info@boehringer-ingelheim.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

Alupent, Injektionslösung
Zul.-Nr.: 6191342.00.00

Alupent, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zul.-Nr.: 6191342.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Alupent, Injektionslösung: 24. März 1966
Alupent, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 29. Juli 1963
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26. November 2003

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt