

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bronchospasmin 1 ml Injektionslösung
0,09 mg Reproterolhydrochlorid/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 0,09 mg Reproterolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen Anwendung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Bolus-Injektion sowie die Infusionsbehandlung bei Erwachsenen und Kindern, wie auch die Bestimmung der Dosis, müssen unter strenger ärztlicher Kontrolle anhand der klinischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck und Lungenfunktion) erfolgen. Dosierung und Art der Anwendung müssen dem Schweregrad und dem Verlauf der Krankheit angepasst werden.

Bei schweren Verlaufsformen asthmatischer Erkrankungen (Status und Prästatus) empfiehlt sich die Behandlung mit Reproterolhydrochlorid mittels Dauertropfinfusion (Perfusor) in physiologischer Kochsalzlösung, besonders bei Kindern, die bereits mehrfach intubiert werden mussten.

Kinder (Säuglinge ab 3. Monat, Klein- und Schulkinder)**Injektion (Bolus)**

1,2 µg/kg Körpergewicht langsam i. v. injizieren (½ bis 1 Minute). Dazu 1 ml Injektionslösung mit 14 ml physiologischer Kochsalzlösung aufziehen. 1 ml dieser Lösung enthält 6 µg Reproterolhydrochlorid und ist damit für jeweils 5 kg Körpergewicht ausreichend.

Kurzinfusion (Initial)

1 µg Reproterolhydrochlorid/kg Körpergewicht/min über 10 Minuten.

1 ml Injektionslösung (90 µg Reproterolhydrochlorid) ist für ein Kind mit 9 kg Körpergewicht ausreichend.

Dauerinfusion

0,2 µg Reproterolhydrochlorid/kg Körpergewicht/min über 36–48 Stunden. 1 ml Injektionslösung (90 µg Reproterolhydrochlorid) reicht für eine 30-minütige Infusion bei 15 kg Körpergewicht aus.

Unter ständiger Kontrolle der Herzfrequenz (nicht über 200/min!) kann die Dosis in Abhängigkeit von der Wirkung alle 10 bis 30 Minuten um 0,1 µg/kg Körpergewicht/min erhöht werden. Bei der Gefahr einer respiratorischen Insuffizienz kann so bis zu einer Maximaldosis von 2,0 µg/kg Körpergewicht/min erhöht und die Dosis beibehalten werden, bis eine deutliche Besserung eintritt (bis zu 48 Stunden).

Bei der Maximaldosis reichen 10 ml Injektionslösung (900 µg Reproterolhydrochlorid) für eine 30-minütige Infusion bei 15 kg Körpergewicht.

Um einen Rebound-Effekt zu verhindern, wird die Infusionsbehandlung mit einer stufenweisen Reduzierung der Wirkstoffkonzentration beendet, je nach Maximaldosis in 6–24 Stunden.

Erwachsene**Injektion (Bolus)**

Die Dosis für eine einmalige Injektion (langsam über ½–1 Minute injizieren) beträgt 0,09 mg Reproterolhydrochlorid. Bei Bedarf kann die Injektion wiederholt werden, frühestens nach 10–15 Minuten.

Dauerinfusion

18–90 µg Reproterolhydrochlorid pro Stunde über 3–4 Tage per Dauertropfinfusion (Perfusor).

Unter strenger ärztlicher Kontrolle kann die Dosis anhand der klinischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck und Lungenfunktion) entsprechend dem Bedarf erhöht werden.

Um einen Rebound-Effekt zu verhindern, wird die Infusionsbehandlung mit einer stufenweisen Reduzierung der Wirkstoffkonzentration beendet, je nach Maximaldosis in 6–24 Stunden.

4.3 Gegenanzeigen

Bronchospasmin darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Hyperthyreose
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- Phäochromozytom

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bronchospasmin darf nur mit besonderer Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei:

- frischem Herzinfarkt
- tachykarden Herzrhythmusstörungen
- schwerer koronarer Herzkrankheit
- Myokarditis
- Mitralklappenfehler
- Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- Hypokaliämie
- instabilem oder unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Aneurysmen

In Daten der Arzneimittelüberwachung sowie in der veröffentlichten Literatur gibt es Hinweise auf seltene Fälle von Myokardischämie in Zusammenhang mit β₂-Agonisten. Patienten mit einer schweren Herzerkrankung (z. B. ischämische Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz) als Grunderkrankung, die wegen einer Atemwegserkrankung Reproterol erhalten, sind unbedingt darauf hinzuweisen, dass sie ärztlichen Rat einholen müssen, wenn bei ihnen Schmerzen in der Brust oder andere Symptome einer sich verschlimmernden Herzerkrankung auftreten.

Im Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen wurden Todesfälle berichtet, deren Anamnese typischerweise durch inadäquate Therapieplanung, wie etwa bei unterbliebener antiinflammatorischer Basistherapie, und/oder übermäßigem Gebrauch β-adrenerger Arzneimittel gekennzeichnet war.

Der Tod kann dann im Asthma-Anfall eintreten als Folge der im Rahmen der Grunderkrankung auftretenden Hypoxämie, welche zudem die bekannten kardialen Effekte von β-Adrenergika verstärken kann.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Beta-Rezeptorenblocker**

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

Psychopharmaka

Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminooxidasehemmern (MAO-Inhibitoren, z. B. Tranylcypromin) oder tricyclischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin oder Doxepin) kann eine verstärkte Wirkung des Wirkstoffes Reproterolhydrochlorid auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Antidiabetika

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann unter der Gabe von Bronchospasmin vermindert werden.

Bronchospasmodika/Sympathomimetika

Eine wechselseitige Wirkungsverstärkung und ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen (z. B. Tachykardie, Arrhythmie) sind bei gleichzeitiger Gabe von Bronchospasmin und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder Beta-Sympathomimetika möglich.

Digitalisglykoside

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von Bronchospasmin und Digitalisglykosiden. Dies kann zu Herzrhythmusstörungen führen.

Anästhetika

Bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Bronchospasmin behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen gerechnet werden.

Kortikoide

Bei hochdosierter Behandlung mit Bronchospasmin und gleichzeitiger Anwendung von Kortikoiden kann es zu einer verstärkten Hypokaliämie kommen. Eine Kontrolle des Serumkaliumspiegels ist angezeigt, damit ggf. Kalium zugeführt werden kann.

Diuretika

Bei hochdosierter Behandlung mit Bronchospasmin und gleichzeitiger Anwendung von

Bronchospasmin® 1 ml Injektionslösung

**MEDA Pharma
GmbH & Co. KG**

Diuretika kann es zu einer verstärkten Hypokaliämie kommen. Eine Kontrolle des Serumkaliumspiegels ist angezeigt, damit ggf. Kalium zugeführt werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen bekannt sind, sollte Bronchospasmin in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden. Die Risiken einer unzureichenden Behandlung sollten jedoch angemessen berücksichtigt werden.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff Reproterol plazentagängig ist.

Am Ende der Schwangerschaft ist bei Reproterol-Behandlung ein wehenhemmender Effekt nicht ausgeschlossen.

Stillzeit

Zum Übergang in die Muttermilch und zur Anwendung in der Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Daher sollte Bronchospasmin während der Stillperiode nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt verordnet werden.

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

Bronchospasmin kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, insbesondere bei höherer Dosierung, das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufig können initial Kopfschmerzen, Unruhegefühl, Herzklopfen, Muskelkrämpfe und feinschlägiger Tremor auftreten. Diese unerwünschten Wirkungen treten bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich auf.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Kopfschmerzen, Unruhegefühl, feinschlägiger Tremor

Herzerkrankungen

Häufig: Herzklopfen

Selten: Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)

Sehr selten können Tachykardien, Arrhythmie, in Einzelfällen pektanginöse Beschwerden sowie ventrikuläre Extrasystolen auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Über paradoxe Bronchospasmen wurde berichtet. In diesem Fall soll die Therapie sofort abgesetzt werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen (z.B. Juckreiz, Urticaria, Exanthem, Blutdruckabfall, Purpura, Thrombopenie, Gesichtsoedem, Nephritis)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Der Blutzuckerwert kann unter der Therapie ansteigen. Die Kaliumkonzentration im Serum kann unter der Behandlung absinken.

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

Die Symptome bzw. Anzeichen einer Überdosierung entsprechen den Nebenwirkungen. Diese treten dann sehr schnell und ggf. in verstärktem Umfang in Erscheinung. Symptome bzw. Anzeichen einer Überdosierung sind:

Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper.

Es kann zu Verschiebungen des Kaliumspiegels im Sinne einer Hypokaliämie sowie zur Hyperglykämie und Laktatazidose kommen.

Therapie

Die Behandlung von β -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkungen des Reproterols können durch selektive β_1 -Adrenorezeptorenblocker (z.B. Acebutolol, Atenolol, Metipranolol, Metoprolol) 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 β -Rezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

Vorsicht bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz. Bei diesen Patienten ist es besser, Sedativa in Form von Barbituraten oder Benzodiazepinen zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Sympathomimetika zur systemischen Anwendung, selektive β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

ATC-Code: R03CC14

Reproterol ist ein 1,3-Dimethyl-xanthinylpropyl-substituiertes Phenylethanolamin, es kann als intramolekulare Verbindung aus Orciprenalin und Theophyllin aufgefasst werden. Reproterol ist ein direkt wirkendes β -Sympathomimetikum mit überwiegender Wirkung auf β_2 -Rezeptoren. Eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Reproterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie soll über Effekte auf das Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst werden, dass die Bindung des β -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 Reproterol auch einen Effekt auf die quergestreifte Muskulatur (Tremor). Ferner hemmt Reproterol die Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen. Eine Steigerung der mukoziliären Clearance ist nachweisbar.

Die Wirkung von Reproterol 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.

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

Die Resorption von Reproterol über die Lunge wurde aus einer intratracheal instillierten Lösung (Ratte) mit 90 % bestimmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Reproterol wird beim Menschen nach i.v. Gabe zu ca. 65 % innerhalb von 10 Stunden renal eliminiert. Dabei entsteht praktisch nur ein einziger Metabolit, ein pharmakologisch unwirksames Tetrahydroisochinolin-Derivat. Die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen liegt bei 1–1,5 Stunden. Die Proteinbindung im Plasma beträgt ca. 70 % (Ratte).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Die LD_{50} für Nager (Maus und Ratte) beträgt oral 10.000 mg/kg und liegt bei intravenöser Gabe im Bereich von 140–160 mg/kg. Die LD_{50} (oral) beim Hund liegt bei 400–1.000 mg/kg und nach intravenöser Applikation zwischen 160 und 240 mg/kg.

Bei den durchgeführten Untersuchungen traten bei Ratten bei Dosen unter 800 mg/kg/Tag (oral) über 6 Monate keine wesentlichen Organveränderungen auf, im höheren Dosissbereich wurden Gewichtsabnahme und Organverkleinerung festgestellt. Bei Hunden zeigten orale Dosen unter 30 mg/kg/Tag über 6 Monate keinen Einfluss auf Gewicht und klinisch-chemische Laborbefunde, bei 300 mg/kg/Tag stiegen die Blutfettsäuren und sank das Körpergewicht.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Für Reproterol liegen negative Ergebnisse aus In-vivo- und In-vitro-Mutagenitätsstudien vor. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Reproterol wurden an Ratten durchgeführt. Hierbei kam es unter sehr hohen Dosen, wie auch bei anderen β -Sympathomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums, deren Ausbildung nach dem jetzigen Kenntnisstand keine Bedeutung für den Menschen besitzt.

Reproduktionstoxizität

Bei reproduktionstoxikologischen Studien lag der NOEL nach i. v. Gabe von Reproterol bei der Ratte bei 30 mg/kg und beim Kaninchen bei 7,5 mg/kg. In höheren getesteten Dosen zeigten sich embryotoxische Wirkungen (Resorptionen, retardierte Gesamtentwicklung). Hinweise auf ein teratogenes Potential gab es nicht.

Für den Menschen liegen über eine Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von β -Sympathomimetika bei der Mutter beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen 2 ml mit Farbringcodierung

Originalpackung mit 5 Ampullen N 1
Klinikpackung mit 50 (5 × 10) Ampullen
Musterpackung mit 5 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-2740

8. ZULASSUNGSNUMMER

82718.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30/10/2014

10. STAND DER INFORMATION

02/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt