

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berodual® RespiMat® 20/50 Mikrogramm/
Dosis Lösung zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück des Berodual RespiMat verlässt) enthält 20 Mikrogramm Ipratropiumbromid 1 H₂O (entspricht 19 Mikrogramm Ipratropiumbromid wasserfrei) und 50 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid pro Hub.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Inhalationslösung

Klare, farblose Inhalationslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Berodual RespiMat ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).

Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte den individuellen Erfordernissen angepasst sein. Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Akute Asthma-Anfälle

In vielen Fällen ist 1 Hub Berodual RespiMat für eine sofortige Linderung ausreichend. Tritt in schwereren Fällen nach 5 Minuten keine merkliche Besserung der Atmung ein, kann ein weiterer Hub appliziert werden. Kann der Anfall auch durch eine zweite Applikation nicht behoben werden, können weitere Anwendungen erforderlich sein. In diesen Fällen sollte den Patienten geraten werden, sich unverzüglich an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus zu wenden.

Intermittierende und Dauerbehandlung
(bei Asthma soll Berodual RespiMat nur bei Bedarf angewendet werden)

Erwachsene: 1 Hub Berodual RespiMat pro Anwendung, bis zu 4-mal täglich.

Die Gesamttagesdosis soll 6 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.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Berodual RespiMat bei Kindern unter 18 Jahren wird aufgrund ungenügender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den RespiMat

Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden (siehe Gebrauchsanweisung).

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, sollte dem Patienten der Gebrauch des Inhalators durch einen Arzt oder medizinisch-pharmazeutisches Fachpersonal gezeigt werden.

Gebrauchsanweisung für die Patienten

Bitte diese Anweisungen sorgfältig lesen und befolgen!

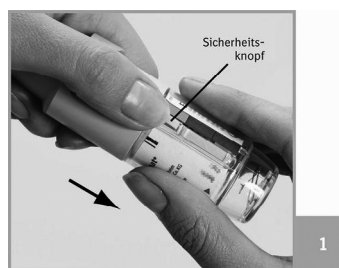


Berodual RespiMat Inhalator und Berodual RespiMat Patrone

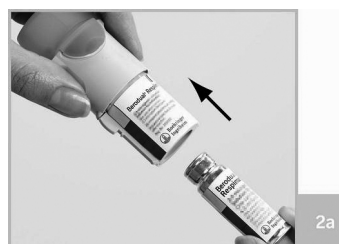
1) Einführen der Patrone

Die folgenden Schritte 1 - 6 müssen vor der ersten Anwendung durchgeführt werden:

- Bei geschlossener grauer Schutzkappe (A) auf den Sicherheitsknopf (E) drücken und währenddessen das durchsichtige Gehäuse (G) abziehen.



- Die Patrone (H) aus der Schachtel nehmen. Das **schmale** Ende der Patrone in den Inhalator schieben bis die Patrone **einrastet**.



- Die Patrone **fest** gegen eine feste Oberfläche drücken, um sicherzustellen, dass sie vollständig eingerastet ist.

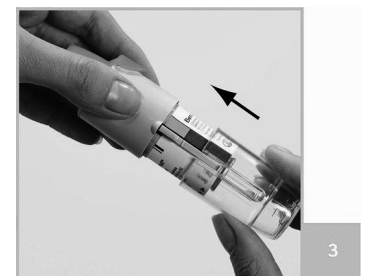
Die Patrone schließt nicht bündig mit dem Inhalator ab, so dass der silberne Ring am unteren Ende der Patrone weiterhin sichtbar ist.

Die Patrone darf anschließend nicht mehr entfernt werden.



- Das durchsichtige Gehäuseteil (G) wieder aufstecken.

Das durchsichtige Gehäuseteil darf anschließend nicht wieder entfernt werden.



2) Vorbereitung des Berodual RespiMat Inhalators für den erstmaligen Gebrauch

- Den Berodual RespiMat Inhalator mit geschlossener grauer Schutzkappe (A) senkrecht halten. Das durchsichtige Gehäuseteil (G) in Pfeilrichtung drehen bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).



- Die graue Schutzkappe (A) bis zum Anschlag öffnen.

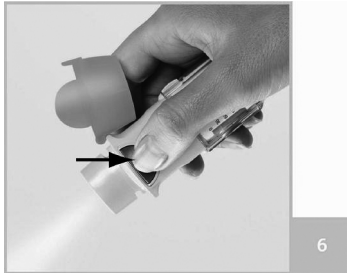


- Den Berodual RespiMat Inhalator in Richtung Boden halten und den Auslöser (D) drücken. Die graue Schutzkappe (A) schließen.

Die Schritte 4, 5 und 6 müssen solange wiederholt werden, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Dann müssen die Schritte 4, 5 und 6

noch weitere 3-mal wiederholt werden, um sicherzustellen, dass der Inhalator gebrauchsfertig ist. Der Berodual RespiMat Inhalator ist nun für die Anwendung bereit.

Die o.g. Schritte beeinträchtigen nicht die Anzahl der verfügbaren Hübe. Nach dieser Vorbereitung wird der Berodual RespiMat Inhalator die vorgesehenen 120 Hübe abgeben.



Tägliche Anwendung des Berodual RespiMat Inhalators

I Den Berodual RespiMat Inhalator mit geschlossener grauer Schutzkappe (A) (verhindert vorzeitiges Auslösen) senkrecht halten.

Das durchsichtige Gehäusestück (G) in Pfeilrichtung drehen bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).



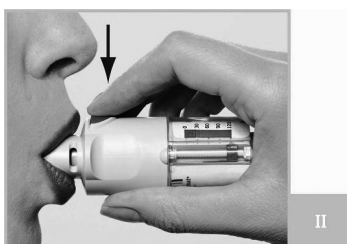
II Graue Schutzkappe (A) bis zum Anschlag öffnen.

Langsam und tief ausatmen, dann das Ende des Mundstücks mit den Lippen umschließen, ohne dass die Luftschlitze (C) verdeckt sind.

Den Berodual RespiMat Inhalator waagrecht in Richtung Rachen halten.

Langsam und tief durch den Mund einatmen, gleichzeitig den Auslöser (D) drücken und weiter so lange wie möglich **langsam** einatmen.

Den Atem möglichst 10 Sekunden lang anhalten oder solange, dass es nicht unangenehm wird.



III Die graue Schutzkappe bis zum nächsten Gebrauch des Berodual RespiMat Inhalators schließen.

Wenn der Berodual RespiMat Inhalator länger als **7 Tage** nicht verwendet wurde, muss ein Hub in Richtung Boden abgegeben werden.

Wurde der Berodual RespiMat Inhalator länger als **21 Tage** nicht verwendet, müssen die Schritte 4 - 6 erneut ausgeführt werden, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Dann müssen die Schritte 4 - 6 noch weitere 3-mal wiederholt werden.

Wann ist ein neuer Berodual RespiMat Inhalator zu besorgen

Der Berodual RespiMat Inhalator enthält 120 Hübe. Das Zählwerk zeigt in etwa an, wie viele Hübe noch vorhanden sind.

Wenn der Anzeiger den roten Bereich der Skala erreicht, sind noch etwa 30 Hübe vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Verordnung eines neuen Berodual RespiMat Inhalators notwendig.

Wenn der Anzeiger am Ende der Skala angelangt ist (d.h. wenn alle 120 Hübe aufgebraucht wurden), ist der Berodual RespiMat Inhalator leer und wird automatisch gesperrt. Das durchsichtige Gehäusestück kann nicht weiter gedreht werden.

Spätestens 3 Monate nach Anbruch sollte der Berodual RespiMat Inhalator nicht mehr verwendet werden, selbst wenn das Arzneimittel noch nicht aufgebraucht ist.



Pflege des Inhalators

Das Mundstück und die Metalldüse im Inneren des Mundstücks sollten mindestens einmal wöchentlich nur mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch gereinigt werden. Leichte Verfärbungen im Mundstück haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Berodual RespiMat Inhalators.

Falls erforderlich, Außenseite des Berodual RespiMat Inhalators mit einem feuchten Tuch abwischen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere atropinähnliche Substanzen. Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder Tachyarrhythmie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung von Berodual RespiMat können in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp wie Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, oropharyngeales Ödem und Anaphylaxie auftreten.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie andere Inhalativa kann Berodual RespiMat zu einem paradoxen Bronchospasmus führen, der lebensbedrohlich sein kann. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, sollte Berodual RespiMat sofort abgesetzt und durch eine Alternativtherapie ersetzt werden.

Komplikationen am Auge

Wie andere Anticholinergika sollte Berodual RespiMat bei Patienten mit einer Prädisposition für ein Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.

Vereinzelt wurde über Augenkomplicationen 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 gelangte. Anzeichen eines akuten Engwinkelglaukoms können sein: Augenschmerzen oder -beschwerden, verschwommenes Sehen, Augenhalos oder unwirkliches Farbempfinden in Verbindung mit geröteten Augen, bedingt durch Blutstauungen in der Bindehaut oder Hornhautödem. Beim Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome sollte eine Behandlung mit miotischen Augentropfen eingeleitet und unverzüglich ein Augenarzt aufgesucht werden.

Die Patienten müssen daher in der korrekten Anwendung von Berodual RespiMat unterwiesen werden.

Es ist darauf zu achten, dass das Arzneimittel nicht in die Augen gelangt.

Systemische Effekte

In folgenden Fällen sollte Berodual RespiMat, speziell bei Überschreiten der empfohlenen Dosierung, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden: bei unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus, frischem Myokardinfarkt, schweren organischen Herz- oder Gefäßerkrankungen, Hyperthyreose, Phäochromozytom oder vorbestehender Obstruktion der ableitenden Harnwege (z.B. Prostatahyperplasie oder Harnblasenhalsverengung).

Kardiovaskuläre Effekte

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können bei Sympathomimetika, zu denen auch Berodual RespiMat zählt, beobachtet werden. Es gibt Hinweise nach Markteinführung sowie aus Veröffentlichungen für ein seltenes Auftreten einer mit Beta-Agonisten assoziierten Myokardischämie. Mit Berodual RespiMat 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 Dyspnoe und Schmerzen in der Brust geboten, da diese einen respiratorischen oder kardialen Ursprung haben können.

Hypokaliämie

Die Behandlung mit Beta₂-Agonisten kann möglicherweise zu einer schweren Hypokaliämie führen (siehe auch Abschnitt 4.9).



Gastro-intestinale Motilitätsstörungen

Insbesondere bei Patienten mit zystischer Fibrose kann es bei einer Behandlung mit inhalativen Anticholinergika eher zu gastro-intestinalen Motilitätsstörungen kommen.

Dyspnoe

Bei akuter, sich rasch verschlimmernder Dyspnoe sollte den Patienten geraten werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Daueranwendung

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

Bei Asthmapatienten ist ein ansteigender Bedarf von Arzneimitteln, die Beta₂-Agonisten enthalten, wie Berodual RespiMat, zur Behandlung der Bronchialobstruktion ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung.

Verschlimmert sich die Bronchialobstruktion, so ist ein erhöhter Gebrauch von Arzneimitteln, die Beta₂-Agonisten enthalten, über die empfohlene Dosis hinaus über einen längeren Zeitraum ungeeignet und möglicherweise bedenklich. In dieser Situation muss der Therapieplan des Patienten und besonders die Angemessenheit der antiinflammatorischen Therapie mit inhalativen Glucokortikoiden überprüft werden, um einer möglichen lebensbedrohlichen Verschlimmerung der Beschwerden vorzubeugen.

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

Die Anwendung von Berodual RespiMat kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Langzeitanwendung von Berodual RespiMat zusammen mit anderen Anticholinergika wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Die bronchodilatierende Wirkung kann durch andere Beta-Adrenergika, Anticholinergika und Xanthinderivate (wie z. B. Theophyllin) verstärkt werden. Die gleichzeitige Gabe anderer Beta-Mimetika, systemisch verfügbarer Anticholinergika und Xanthinderivate kann die Nebenwirkungen verstärken.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern kann es möglicherweise zu einer schwerwiegenden Abschwächung der Bronchodilatation kommen.

Eine durch Beta₂-Agonisten hervorgerufene Hypokaliämie kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Glucocorticoiden 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-eigung führen. Zusätzlich kann eine Hypoxie die Auswirkungen einer Hypokaliämie auf den Herzrhythmus verstärken. In diesen Fällen empfiehlt sich die Überwachung des Serumkaliumspiegels.

Arzneimittel, die Beta₂-Agonisten enthalten, sollten bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkung des beta-adrenergen Agonisten verstärkt werden kann.

Die Inhalation von Anästhetika aus halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Halothan, Trichlorethylen und Enfluran) kann die Empfindlichkeit gegenüber den kardiovaskulären Wirkungen von Beta₂-Agonisten erhöhen.

Die Gefahr eines akuten Glaukomanfalls (siehe Abschnitt 4.4) wird erhöht, wenn vernebeltes Ipratropiumbromid und Beta₂-Agonisten gleichzeitig angewendet werden und dabei in die Augen gelangen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Berodual RespiMat bei Schwangeren vor. Untersuchungen am Tier geben keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädliche Auswirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Eine potenzielle Gefahr für den Menschen ist nicht bekannt. Die Verordnung bei Schwangeren sollte mit Vorsicht erfolgen.

Das Potenzial von Beta₂-Agonisten, uterine Kontraktionen zu hemmen, sollte berücksichtigt 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 Studien haben gezeigt, dass Fenoterolhydrobromid in die Muttermilch übertritt. Es ist nicht bekannt, ob Ipratropium in die Muttermilch übergeht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bedeutende Mengen an Ipratropium zum Säugling gelangen, insbesondere nach inhalativer Anwendung. Da jedoch zahlreiche Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, sollte auch die Anwendung von Berodual RespiMat bei stillenden Müttern mit Vorsicht erfolgen.

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 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 sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Berodual RespiMat unerwünschte Wirkungen wie z. B. Schwindel, Tremor, Akkomodationsstörungen, Mydriasis und Verschwommensehen auftreten können und sie daher beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie z. B. Fahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können den anticholinergen und beta-adrenergen Eigenschaften von Berodual RespiMat zugewiesen werden. Wie jede Inhalationstherapie kann Berodual RespiMat Symptome lokaler Irritation zeigen. Nebenwirkungen wurden von Daten aus klinischen Studien und aus Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung identifiziert.

Die häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Husten, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Tremor, Pharyngitis, Nausea, Schwindel, Dysphonie, Tachykardie, Palpitationen, Erbrechen, erhöhter systolischer Blutdruck und Nervosität.

Die Nebenwirkungen sind gemäß folgender Definition geordnet:

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

a) Allgemeine Beschreibung

Alle berichteten Häufigkeiten an Nebenwirkungen von Berodual RespiMat basieren auf drei klinischen Prüfungen mit Mehrfachdosierung (die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 62 Tagen, das Maximum betrug 107 Tage) und einer Phase-IIIb-Prüfung, in der Berodual RespiMat mit Berodual N Dosier-Aerosol verglichen wurde. Insgesamt nahmen 802 Patienten teil. Weiterhin wurden zwei Phase-III-Prüfungen mit Berodual N Dosier-Aerosol berücksichtigt, woraus eine Gesamtzahl von 2.009 Patienten resultiert. Nebenwirkungen traten gelegentlich ($< 1/100$) oder selten ($< 1/1.000$) auf und sind hauptsächlich auf die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels zurückzuführen. Husten und Pharyngitis fallen als lokale Nebenwirkungen in die Kategorie „häufig“.

Systemorganklassen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	
Anaphylaktische Reaktion	Selten*
Überempfindlichkeit	Selten*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypokaliämie	Selten*
Psychiatrische Erkrankungen	
Nervosität	Gelegentlich
Agitiertheit	Selten
Mental-psychische Störung	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Tremor	Gelegentlich
Schwindel	Gelegentlich
Hyperaktivität	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	
Glaukom	Selten*
Erhöhter Augeninnendruck	Selten*
Akkommodationsstörung	Selten*
Mydriasis	Selten*
Verschwommensehen	Selten*
Augenschmerz	Selten*
Korneaödem	Selten*
Konjunktivale Hyperämie	Selten*
Halo-Effekt	Selten*
Herzerkrankungen	
Tachykardie, erhöhte Herzfrequenz	Gelegentlich
Palpitationen	Gelegentlich
Arrhythmien	Selten
Vorhofflimmern	Selten
Supraventrikuläre Tachykardie	Selten*
Myokardischämie	Selten*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Pharyngitis	Gelegentlich
Dysphonie	Gelegentlich
Bronchospasmus	Selten
Irritation im Hals	Selten
Pharynxödem	Selten
Laryngospasmus	Selten*
Paradoxe Bronchospasmus	Selten*
Halstrockenheit	Selten*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Gelegentlich
Nausea	Gelegentlich
Mundtrockenheit	Gelegentlich
Stomatitis	Selten
Glossitis	Selten
Gastrointestinale Motilitätsstörung	Selten
Diarrhoe	Selten
Obstipation	Selten*
Mundödem	Selten*

b) Tabelle der Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie

Siehe Tabelle auf Seite 4

c) Einzelne schwere und/oder häufig auftretende Nebenwirkungen

Husten, Pharyngitis, Irritation im Hals, Heiserkeit, Geschmacksstörung, Glossitis und Stomatitis werden als lokale Reizungsercheinungen betrachtet, die hauptsächlich auf den inhalativen Applikationsweg zurückzuführen sind.

d) Nebenwirkungen der pharmakologischen Klasse

Folgende Begleiterscheinungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, sind jedoch für Arzneimittel, die zur gleichen pharmakologischen Klasse wie die Wirkstoffe von Berodual RespiMat gehören, bekannt:

Beta₂-Agonisten:

Schwitzen und Muskelschwäche können auftreten. In seltenen Fällen wurden insbesondere nach hohen Dosen verringerter diastolischer Blutdruck und erhöhter systolischer Blutdruck beobachtet. Die Behandlung mit Beta₂-Agonisten kann zu potenziell schwerer Hypokaliämie und zu Myokardischämie führen.

Anticholinergika:

Supraventrikuläre Tachykardie, gastrointestinale Motilitätsstörungen und Harnverhalt können auftreten. Nebenwirkungen am Auge wie Akkommodationsstörungen, Mydriasis, erhöhter Augeninnendruck und Augenschmerzen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem der Zunge, der Lippen und des Gesichtes können auftreten.

Wie bei anderen inhalativen Arzneimitteln kann es unmittelbar nach der Anwendung zu einem applikationsbedingten Bronchospasmus kommen.

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 Auswirkungen einer Überdosierung sind hauptsächlich im Zusammenhang mit Fenoterol zu erwarten.

Die zu erwartenden Symptome einer Überdosierung sind Anzeichen einer exzessiven beta-adrenergen Stimulation, am auffälligsten sind hierbei Tachykardie, Herzklopfen, Tremor, Hypertonie, Hypotonie, Erweiterung der Blutdruckamplitude, pektanginöse Beschwerden, Arrhythmien und Flush. Darüber hinaus wurde eine metabolische Azidose beobachtet, wenn Fenoterol in höherer als

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria	Selten
Hautausschlag	Selten
Pruritus	Selten
Angioödem	Selten*
Hyperhidrosis	Selten*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Myalgie	Selten
Muskelkrämpfe	Selten
Muskuläre Schwäche	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Harnverhalt	Selten
Untersuchungen	
Erhöhter systolischer Blutdruck	Gelegentlich
Erniedrigter diastolischer Blutdruck	Selten

* Die Nebenwirkung wurde nicht in einer der ausgewählten klinischen Studien beobachtet. Die Schätzung basiert auf der Obergrenze des 95 %-Konfidenz-Intervalls, berechnet aus der Gesamtzahl der behandelten Patienten entsprechend der EU SmPC Guideline (3/4968 = 0,00060, was zur Häufigkeit „selten“ führt).

für die zugelassenen Indikationen von Berodual empfohlener Dosierung angewendet wurde.

Hypokaliämie kann nach einer Überdosierung von Fenoterol auftreten. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht werden.

Die zu erwartenden Symptome einer Überdosierung von Ipratropiumbromid (wie Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Anstieg der Herzfrequenz) sind schwach, da die systemische Bioverfügbarkeit von inhaliertem Ipratropium sehr niedrig ist.

Behandlung von Überdosierungen

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

Anwendung von Sedativa, Tranquilisern; in schweren Fällen Intensivtherapie. Beta-Rezeptorenblocker, vorzugsweise beta₁-selektive, können als spezifisches Antidot eingesetzt werden; eine mögliche Zunahme der Bronchialobstruktion muss dabei berücksichtigt werden. Da die Gefahr eines schweren, möglicherweise letalen Bronchospasmus besteht, sollte die Dosis bei Patienten, die an Asthma oder COPD leiden, vorsichtig angepasst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Nach Inhalation führen beide Wirkstoffe, Fenoterolhydrobromid wie auch Ipratropiumbromid, innerhalb weniger Minuten zu einer Bronchodilatation. Die bronchodilatatorische

Wirkung hält bei Fenoterol 3-5 Stunden an, bei Ipratropiumbromid bis zu 6 Stunden. Aufgrund der lokalen Wirkung in den Atemwegen ist der Zeitverlauf der Plasmakonzentration nicht mit der pharmakodynamischen Zeit-Wirkungs-Kurve nach Inhalation korreliert.

Fenoterolhydrobromid

Fenoterolhydrobromid ist ein Beta₂-Sympathomimetikum. Die Beta₁-Rezeptoren werden nur bei höheren Dosen stimuliert. Fenoterolhydrobromid entspannt die glatte Muskulatur der Bronchien und Blutgefäße. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie wird durch die Wirkung auf das Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst, dass die Bindung des Beta-Agonisten an seinen Rezeptor – vermittelt durch Guanosin-bindendes Protein – zur Aktivierung der Adenylatcyclase führt. Erhöhtes intrazelluläres cAMP bewirkt dann über Proteinphosphorylierung (Proteinkinase A) die Relaxation der glatten Muskulatur. In hohen Dosen wirkt Fenoterol auch auf die gestreifte Muskulatur (Tremor). Ferner hemmt Fenoterol die Mediatorenfreisetzung aus den Mastzellen. Eine Steigerung der mukoziliären Clearance ist nach Verabreichung von Fenoterol in einer Dosis von 0,6 mg nachweisbar. Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu ungefähr 20 Monaten kann die Wirkung verringert sein oder fehlen. Fenoterol hat eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung auf das Herz (direkt und/oder reflektorisch).

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

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 auftreten.

Aufgrund der Dichte der Beta₂-Rezeptoren im Myometrium hat Fenoterol auch eine relaxierende Wirkung auf die Uterusmuskulatur. Diese Wirkung ist besonders ausgeprägt am schwangeren Uterus und bei erheblich höheren Dosen.

Ipratropiumbromid

Ipratropiumbromid ist eine quartäre Ammoniumverbindung mit anticholinergen (parasympatholytischen) Eigenschaften. In präklinischen Studien hemmt es Vagus-vermittelte Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin, dem vom Vagusnerven freigesetzten Transmitter. Anticholinergika verhindern den Anstieg der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration, der durch die Interaktion von Acetylcholin mit dem Muscarin-Rezeptor 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, standort-spezifischen Effekt, nicht um einen systemischen.

Präklinische und klinische Ergebnisse zeigen keinen negativen Effekt von Ipratropiumbromid auf die Mucus-Sekretion der Atemwege, die mucoziliäre Clearance oder den Gasaustausch.

Wirkstoffkombination

Das Zusammenwirken von Fenoterolhydrobromid und Ipratropiumbromid erfolgt durch funktionellen Synergismus. Dadurch kann die Dosis von Fenoterolhydrobromid besonders niedrig gehalten werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkstofffreigabe mittels Inhalation hängt stark von der Formulierung, dem Gerät und der verwendeten Methode ab. Im Allgemeinen gelangen ca. 10-30 % der inhalierten polaren, wasserlöslichen Arzneistoffe in die tieferen Abschnitte der Atemwege, während sich der Rest im Mund und dem oberen Abschnitt des Atemtraktes (Oropharyngeal-Raum) absetzt. Besonders nach Inhalation mit dem RespiMat lässt sich experimentell eine Lungendeposition von 39 % für Fenoterol beobachten. Die oropharyngeale Deposition ist entsprechend verringert. Die im Oropharynx abgesetzte Wirkstoffmenge wird langsam verschluckt und gelangt in den Gastrointestinaltrakt. Inhaliertes Fenoterolhydrobromid und Ipratropiumbromid folgen ebenfalls diesem allgemeinen Verteilungsmuster.

Fenoterolhydrobromid

Resorption

Nach oraler Gabe werden etwa 60 % des Fenoterolhydrobromids resorbiert. Aufgrund des First-Pass-Metabolismus ist die orale

Bioverfügbarkeit des verschluckten Dosisanteils gering (etwa 1,5 %). Basierend auf den Daten der Urinausscheidung wird die gesamte systemische Bioverfügbarkeit der inhalierten Fenoterolhydrobromid-Dosen auf 7 % geschätzt.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen von Fenoterol im Steady State (Vdss) ungefähr 189 l ($\approx 2,7$ l/kg).

Fenoterol wird zu etwa 40-55 % an Plasmaproteine gebunden.

Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Fenoterol und seine Metaboliten nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren.

Metabolisierung

Fenoterol wird in der Leber hauptsächlich zu Sulfatkonjugaten metabolisiert.

Ausscheidung

Nach intravenöser Gabe wurden aus Plasmakonzentrationen kinetische Parameter berechnet, welche die Disposition von Fenoterol beschreiben. Das Plasmakonzentrations-Zeit-Profil nach intravenöser Verabreichung lässt sich als ein 3-Kompartiment-Modell charakterisieren, wonach die terminale Halbwertszeit etwa 3 Stunden beträgt. Die Gesamclearance von Fenoterol beträgt 1,8 l/min und die renale Clearance 0,27 l/min.

In einer Bilanzuntersuchung der Ausscheidung betrug die kumulative renale Exkretion radioaktiv markierter Substanz (einschließlich Muttersubstanz und sämtliche Metaboliten) über 2 Tage 65 % der Dosis nach intravenöser Verabreichung, und die über die Fäzes ausgeschiedene Gesamtradioaktivität belief sich auf 14,8 % der Dosis. Nach oraler Gabe betrug die über den Urin ausgeschiedene Gesamtradioaktivität etwa 39 % der Dosis und die über die Fäzes ausgeschiedene Gesamtradioaktivität 40,2 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden.

Ipratropiumbromid

Resorption

Ipratropiumbromid wird in den Atemwegen kaum resorbiert (etwa 4 %). Die Resorption des verschluckten Dosisanteils liegt bei ungefähr 10 %. Aufgrund des First-Pass-Metabolismus ist die orale Bioverfügbarkeit des verschluckten Dosisanteils gering (etwa 2 %).

Verteilung

Ipratropiumbromid wird zu weniger als 20 % an Plasmaproteine gebunden und passiert weder die Plazenta noch die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolisierung

Nach intravenöser Gabe werden etwa 60 % einer Dosis metabolisiert, der Hauptteil wahrscheinlich durch Oxidation in der Leber. Ipratropiumbromid wird in der Leber hauptsächlich in 3 Metabolite umgewandelt (α -Phenylacrylsäure, Phenylacetonsäure-N-Isopropyl-Nortropin-Ester-Methobromid und N-Isopropyl-Nortropin-Methobromid). Die Bindung der Hauptmetaboliten im Urin an den Muskarinrezeptor ist unerheblich.

Ausscheidung

Die Gesamclearance beträgt ungefähr 2,3 l/min, 40 % davon wird renal ausge-

schieden. Die Ausscheidung erfolgt in ca. 1,6 Stunden. In einer Bilanzuntersuchung der Ausscheidung betrug die kumulative renale Exkretion radioaktiv markierter Substanz (einschließlich Muttersubstanz und alle Metaboliten) über 6 Tage 72,1 % nach intravenöser Verabreichung, 9,3 % nach oraler Gabe und 3,2 % nach Inhalation. Die über die Fäzes ausgeschiedene Gesamtradioaktivität belief sich auf 6,3 % nach intravenöser Verabreichung, 88,5 % nach oraler Gabe und 69,4 % nach Inhalation. Was die Exkretion radioaktiv markierter Substanz nach intravenöser Verabreichung angeht, erfolgt diese hauptsächlich über die Nieren. Die Halbwertszeit der Ausscheidung radioaktiv markierter Substanz (Muttersubstanz und Metaboliten) beträgt 3,6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen am Tier haben keine Hinweise auf eine mögliche gesundheitliche Gefährdung für den Menschen ergeben. Dies geht aus den Ergebnissen von Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie aus Toxizitätsstudien nach Mehrfachapplikation und Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität hervor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Salzsäure 3,6 % zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre, einschließlich einer 3-monatigen Anbruchhaltbarkeit. Die Haltbarkeit der Patrone nach Einsetzen in den RespiMat beträgt 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art und Material des Behältnisses im Kontakt mit dem Arzneimittel:

Lösung, gefüllt in eine 4,5-ml-Polyethylen/Polypropylen-Patrone mit einer Schutzkappe aus Polypropylen mit integriertem Silikondichtungsring. Die Patrone befindet sich in einem Aluminiumzylinder.

Packungsgrößen und beigefügtes Medizinprodukt:

- Einzelpackung:
1 RespiMat Inhalator und eine 4,5 ml Patrone mit 120 abgemessenen Einzeldosen.
- Doppelpackung:
2 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 RespiMat Inhalator und einer 4,5 ml Patrone mit je 120 abgemessenen Einzeldosen.
- Klinikpackung:
8 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 RespiMat Inhalator und einer 4,5 ml Patrone mit je 120 abgemessenen Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 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

56712.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17.09.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02.10.2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt