

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Partusisten®
0,5 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung
einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fenoterolhydrobromid

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 0,5 mg Fenoterolhydrobromid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von unkomplizierter vorzeitiger Wehentätigkeit

Zur Hemmung der Wehentätigkeit zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche bei Patientinnen ohne medizinische oder gynäkologische Gegenanzeigen für eine tokolytische Behandlung.

Äußere Wendung

Zur Uterusrelaxation z. B. bei äußerer Wendung des Fetus aus der Beckenendlage.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Partusisten ist individuell unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit festzulegen. Dabei sollte stets die niedrigste Wehen hemmende Dosis gewählt werden.

Die optimale Dosierung liegt im Bereich von 0,5- 3,0 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid/min.

Zur Herstellung der Infusionslösung in 230 ml Trägerlösung zwei 10-ml-Ampullen zu je 0,5 mg Fenoterolhydrobromid geben. 1 ml dieser gebrauchsfertigen Infusionslösung (= 20 Tropfen) enthält 4 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid.

Bei Fehlen von Infusionspumpen bzw. um die Möglichkeit von Dosisschwankungen zu verringern, kann die Wirkstoffkonzentration in dieser Lösung halbiert werden, d. h. nur eine 10-ml-Ampulle Partusisten zu 0,5 mg Fenoterolhydrobromid in 240 ml Trägerlösung geben (die Gefahr eventueller Flüssigkeitsüberladung wird dabei erhöht). 1 ml dieser gebrauchsfertigen Infusionslösung (= 20 Tropfen) enthält 2 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid.

Bei Verwendung von Infusionspumpen bzw. -bestecken wird die Dosierung von Partusisten wie folgt bestimmt:

Siehe Tabelle 1

Bei ausschließlicher Verwendung von Spritzenpumpen wird die Dosierung von Partusisten wie folgt bestimmt:

Siehe Tabelle 2

Tabelle 1

Fenoterolhydrobromid	Infusionsgeschwindigkeit bei			
Dosis	2 Ampullen Partusisten in 250 ml Infusionslösung		1 Ampulle Partusisten in 250 ml Infusionslösung	
0,5 Mikrogramm/min	7–8 ml/h	2–3 Tropfen/min	15 ml/h	5 Tropfen/min
1,0 Mikrogramm/min	15 ml/h	5 Tropfen/min	30 ml/h	10 Tropfen/min
2,0 Mikrogramm/min	30 ml/h	10 Tropfen/min	60 ml/h	20 Tropfen/min
3,0 Mikrogramm/min	45 ml/h	15 Tropfen/min	90 ml/h	30 Tropfen/min

Tabelle 2

Fenoterolhydrobromid	Infusionsgeschwindigkeit bei	
Dosis	1 Ampulle Partusisten + 40 ml Trägerlösung	4 Ampullen Partusisten + 10 ml Trägerlösung (nur mit elektronischer Spritzenpumpe!)
0,5 Mikrogramm/min	3 ml/h	0,75 ml/h
1,0 Mikrogramm/min	6 ml/h	1,5 ml/h
2,0 Mikrogramm/min	12 ml/h	3,0 ml/h
3,0 Mikrogramm/min	18 ml/h	4,5 ml/h

Die Tagesdosis beträgt bei der Infusionsbehandlung 0,72 - 4,32 mg Fenoterolhydrobromid.

Besondere Vorsichtshinweise für die Infusion: Die Dosis muss individuell betreffend Unterdrückung der Kontraktionen, Anstieg der Pulsfrequenz und Änderungen des Blutdrucks, welches limitierende Faktoren sind, titriert werden. Diese Parameter sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Eine maximale Herzfrequenz der Mutter von 120 Schlägen/min sollte nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die Behandlung mit Partusisten sollte nur von Geburtshelfern/Ärzten eingeleitet werden, die mit der Anwendung von tokolytischen Wirkstoffen Erfahrung haben. Sie sollte in Einrichtungen mit geeigneter Ausstattung durchgeführt werden, damit der Gesundheitszustand von Mutter und Fötus kontinuierlich überwacht werden kann.

Partusisten sollte so bald wie möglich nach Diagnosestellung der vorzeitigen Wehen und nach Ausschluss jeglicher Gegenanzeigen für die Anwendung von Fenoterolhydrobromid bei der Patientin (siehe Abschnitt 4.3) angewendet werden. Eine angemessene Beurteilung des kardiovaskulären Status der Patientin mit kontinuierlicher EKG-Überwachung sollte während der Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine sorgfältige Kontrolle der Hydratation ist unabdingbar, um das Risiko eines Lungenödems bei der Mutter zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Das Flüssigkeitsvolumen, in dem das Arzneimittel angewendet wird, muss deshalb auf ein Minimum beschränkt werden.

Die Behandlung mit Partusisten wird üblicherweise durch intravenöse Dauerinfusion eingeleitet.

Die Verträglichkeit wird verbessert, wenn Partusisten zu Beginn der Behandlung in einschleichender Dosierung gegeben wird. Wegen der kardiovaskulären Effekte empfiehlt es sich, die Behandlung mit Partusisten in Seitenlage der Patientin durchzuführen.

Ein kontrolliertes Infusionsgerät sollte verwendet werden, vorzugsweise eine Spritzenpumpe.

Das Einhalten der Infusionsgeschwindigkeit ist sorgfältig zu überwachen!

Partusisten soll nur verdünnt verabreicht werden.

Geeignete Trägerlösungen:

Folgende Infusionslösungstypen wurden geprüft und können zur Verdünnung bzw. zum Herstellen der gebrauchsfertigen Infusionslösung verwendet werden: Glukoselösung 5 %, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung, Xylitlösung 5 %, Xylitlösung 10 %.

Die Verwendung kochsalzhaltiger Infusionslösungen soll eingeschränkt werden, um die Zufuhr größerer Natriummengen zu vermeiden. Kochsalzlösung sollte für Fälle reserviert sein, in denen eine Glukoselösung unerwünscht ist, z. B. bei Diabetes mellitus.

Nicht geeignete Trägerlösungen:

Folgende Lösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen nicht verwendet werden: Plasmasteril®, Sterofundin®, Tutofusin® B.

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

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist erst unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

Dauer der Anwendung

Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte vor allem aus mikrobiologischen Gründen möglichst nicht länger als 8 Stunden nach Herstellung angewendet werden. Falls eine niedrige Dosierung von Partusisten abzusehen ist, empfiehlt es sich, nur die benötigte Infusionsmenge vorzubereiten, welche in einem solchen Zeitraum verbraucht werden kann.

Im Allgemeinen sollte die Infusionsrate allmählich reduziert werden und Partusisten zur rechten Zeit abgesetzt werden, sobald die Uterus-Kontraktionen aufgehört haben.

Die Dauer der tokolytischen Behandlung richtet sich nach dem aktuellen Stand der Schwangerschaftsgefährdung (Neigung zur Wehentätigkeit, Zervixbefund) und nach dem Grad der Nebenwirkungen (z. B. Herzfrequenzanstieg), sie sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten, da Daten zeigen, dass die Wirkung der tokolytischen Behandlung hauptsächlich darin besteht, die Entbindung um bis zu 48 Stunden zu verzögern. In randomisierten, kontrollierten Studien wurde keine statistisch signifikante Auswirkung auf die perinatale Mortalität oder Morbidität beobachtet. Diese Verzögerung kann genutzt werden, um andere Maßnahmen zu ergreifen, die die perinatale Gesundheit bekanntermaßen verbessern.

4.3 Gegenanzeigen

Partusisten ist unter folgenden Umständen kontraindiziert:

- bei jeglichen Erkrankungen in einem Gestationsalter von < 22 Wochen
- als tokolytischer Wirkstoff bei Patientinnen mit vorbestehender ischämischer Herzerkrankung oder Patientinnen mit signifikanten Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung.
- bei drohendem Abort während des 1. und 2. Trimesters
- bei jeglicher Erkrankung der Mutter oder des Fötus, bei der die Verlängerung der Schwangerschaft ein Risiko darstellt, z. B. schwere Toxämie, Intrauterininfektion, Vaginalblutung infolge einer Placenta praevia, Eklampsie oder schwere Präeklampsie, Ablösung der Placenta oder Nabelschnurkompression.
- bei intrauterinem Fruchttod, bekannter letaler erblicher oder letaler chromosomaler Fehlbildung
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Sympathomimetika
- beim Vena-cava-Kompressionssyndrom
- bei schwerer Hyperthyreose
- beim Phäochromozytom
- beim Amnioninfektionssyndrom
- bei Psychosen
- bei Hypokaliämie
- bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen
- bei kardialen Erkrankungen (besonders Tachyarrhythmie, Myokarditis, Mitralklappenitritum)
- bei vorbestehenden Erkrankungen, bei denen ein Beta-Mimetikum eine unerwünschte Wirkung hätte, z. B. bei pulmonaler Hypertonie und Herzerkrankungen, wie hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie oder jeglicher Art einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, z. B. Aortenstenose
- bei Verminderung der Blutgerinnung
- bei unkontrolliertem Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Entscheidung über die Einleitung der Behandlung mit Partusisten sollte nach einer sorgfältigen Abwägung der Risiken und des Nutzens der Behandlung erfolgen.

Die Behandlung sollte nur in Einrichtungen mit geeigneter Ausstattung durchgeführt werden, in denen der Gesundheitszustand von Mutter und Fötus kontinuierlich überwacht werden kann. Eine Hemmung vorzeitiger Wehen mit Beta-Agonisten wird bei geplatzter Fruchtblase oder einer Muttermundöffnung von mehr als 4 cm nicht empfohlen.

Partusisten sollte bei einer Tokolyse mit Vorsicht verwendet werden, und während der gesamten Behandlung sollte eine Überwachung der kardiorespiratorischen Funktion und des EKGs erfolgen.

Eine Behandlung mit Partusisten ist ärztlich besonders abzuwägen bei Patientinnen mit:

- Plazentainsuffizienz
- Präeklampsie
- Darmatonie
- Hypoproteinämie
- schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Hypotonie
- myotonischer Dystrophie

Die folgenden Überwachungsmaßnahmen müssen kontinuierlich bei der Mutter und, falls möglich/angemessen, beim Fötus angewendet werden:

- Blutdruck und Herzfrequenz
- EKG
- Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt - zur Kontrolle hinsichtlich Lungenödem
- Glukose- und Laktatspiegel - insbesondere bei Patientinnen mit Diabetes
- Kaliumspiegel - Beta-Agonisten werden mit einer Senkung des Kaliumspiegels im Serum in Verbindung gebracht, wodurch das Risiko für Arrhythmien erhöht wird (siehe Abschnitt 4.5)

Die Behandlung sollte eingestellt werden, wenn Symptome einer myokardialen Ischämie auftreten (wie Brustschmerzen oder EKG-Veränderungen).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Partusisten sollte bei Patientinnen mit signifikanten Risikofaktoren für, oder Verdacht auf jegliche Art einer vorbestehenden Herzerkrankung (z. B. Tachyarrhythmien, Herzversagen oder Erkrankungen der Herzklappen; siehe Abschnitt 4.3) nicht als tokolytischer Wirkstoff angewendet werden. Falls bei einer Patientin mit bekannter oder vermuteter Herzerkrankung vorzeitig Wehen eintreten, sollte ein in der Kardiologie erfahrener Arzt die Eignung der Behandlung beurteilen, bevor die Infusion mit Partusisten eingeleitet wird.

QTc-Intervall

Wie bei anderen beta-adrenergen Wirkstoffen sind Verlängerungen der QTc-Intervalle berichtet worden. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Patientinnen mit angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen prädisponierenden Faktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sowie Patientinnen, die begleitend Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III nach Vaughan-Williams, Neuroleptika, Makrolid-Antibiotika, Antihistaminika, 5-HT₃-Antagonisten, tri- und tetrazyklische Antidepressiva), sollten Partusisten

nur erhalten, wenn der verschreibende Arzt befindet, dass der Nutzen für die Patientin und/oder das Kind gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Lungenödem

Da während und nach der Behandlung einer vorzeitigen Wehentätigkeit mit Beta-Agonisten bei Patientinnen Lungenödeme und myokardiale Ischämien auftreten können, sollten der Flüssigkeitshaushalt und die kardiorespiratorische Funktion sorgfältig überwacht werden. Patientinnen mit prädisponierenden Faktoren, einschließlich Mehrlingsschwangerschaften, Hypervolämie, maternaler Infektion und Präeklampsie könnten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Lungenödems aufweisen. Flüssigkeitsüberladung muß vermieden werden. Die Anwendung mit einer Spritzenpumpe im Gegensatz zur intravenösen Infusion minimiert das Risiko einer Hypervolämie. Es ist auf Anzeichen einer Wassereinlagerung sowie auf eventuelle Frühsymptome eines Lungenödems (Hustenreiz, Atemnot u. a.) zu achten. Bei Symptomen eines Lungenödems oder einer myokardialen Ischämie, sollte ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Während der Wehen hemmenden Behandlung mit Partusisten soll die tägliche Flüssigkeitszufuhr 2.000 ml nicht überschreiten und die Flüssigkeitsbilanz sowie die Kochsalzzufuhr überwacht werden. Dies trifft insbesondere bei Patientinnen mit der Flüssigkeitsretention begünstigenden Begleiterkrankungen (z. B. Präeklampsie, Nierenerkrankungen) zu.

Gestosepatientinnen sind als Risikopatientinnen besonders sorgfältig zu überwachen; bei Verschlechterung der Erkrankung ist Partusisten abzusetzen.

Blutdruck und Herzfrequenz

Infusionen mit Beta-Agonisten gehen in der Regel mit einem Anstieg der mütterlichen Herzfrequenz um 20 bis 50 Schläge pro Minute einher. Die mütterliche Pulsfrequenz sollte überwacht werden und die Notwendigkeit, solche Anstiege durch eine Senkung der Dosis oder Absetzen des Medikaments zu kontrollieren, sollte von Fall zu Fall beurteilt werden. Im Allgemeinen sollte die mütterliche Pulsfrequenz eine konstante Frequenz von 120 Schlägen pro Minute nicht überschreiten. Der Effekt auf die fetale Herzfrequenz ist schwächer ausgeprägt, es können jedoch Anstiege von bis zu 20 Schlägen pro Minute auftreten.

Der mütterliche Blutdruck kann während der Infusion leicht abfallen, wobei der diastolische Blutdruck stärker abfällt als der systolische. Der Abfall des diastolischen Blutdrucks liegt gewöhnlich im Bereich von 10 bis 20 mmHg. Um das Risiko einer Hypotonie im Zusammenhang mit einer tokolytischen Behandlung zu minimieren, sollte besonders darauf geachtet werden, eine cavale Kompression zu vermeiden, indem die Patientin während der gesamten Infusion in Links- oder Rechtsseitenlage gelagert wird.

Diabetes

Die Anwendung von Beta-Agonisten wird mit einem Anstieg des Blutzuckers in Ver-

bindung gebracht. Aus diesem Grund sollten Blutzucker und Laktatspiegel bei Müttern mit Diabetes überwacht und die diabetische Behandlung an die Anforderungen der diabetischen Mutter während der Tokolyse angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrolyte

Wenn eine Hypokaliämie diagnostiziert wird, sollte Kalium substituiert und die Kaliumwerte kontrolliert werden, bevor die Behandlung mit Partusisten begonnen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte gastrointestinale Motilität

Eine Einschränkung der gastrointestinalen Motilität und eine Tonusminderung des unteren Ösophagussphinkters sind assoziiert mit Schwangerschaft und können durch die pharmakologische Wirkung von Partusisten begünstigt werden.

Bei Anwendung von Partusisten ist auf eine regelmäßige Darmentleerung zu achten.

Harnretention

Falls eine Verstärkung einer schwangerschaftsbedingten Harnstauung auftritt, ist durch geeignete Maßnahmen, z. B. rechte oder linke Seitenlage oder Knie-Ellenbogen-Lage der Patientin, für möglichst ungehinderten Harnabfluss zu sorgen.

Myotonische Dystrophie

Die klinischen Zeichen einer myotonischen Dystrophie können sich während einer uterorelaxierenden Therapie mit Partusisten verstärken.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Bei einer länger dauernden Wehen hemmenden Behandlung sollte der Zustand der fetoplazentaren Einheit durch die üblichen Untersuchungsverfahren abgeklärt werden.

Falls es im kurzen zeitlichen Abstand nach einer Behandlung mit Partusisten zur Geburt kommt, ist bei Neugeborenen auf Zeichen einer Hypoglykämie sowie einer Azidose (pH-Wert im Blut) - wegen des möglichen Übertritts von Laktat, Ketonsäuren usw. durch die Plazenta - zu achten.

Vor Absetzen der Tokolyse ist die Notwendigkeit einer Atemnotsyndrom-Prophylaxe zu überprüfen.

Die klinischen Symptome einer vorzeitigen Plazentalösung können unter einer tokolytischen Behandlung abgeschwächt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Halogenierte Anästhetika

Infolge der zusätzlichen antihypertensiven Wirkung besteht eine verstärkte Wehenschwäche mit Blutungsrisiko; des Weiteren wurde über schwerwiegende ventrikuläre Rhythmusstörungen aufgrund der erhöhten kardialen Reaktivität als Wechselwirkung mit halogenierten Anästhetika berichtet. Die Behandlung sollte wann immer möglich mindestens 6 Stunden vor einer geplanten Anästhesie mit halogenierten Anästhetika eingestellt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Partusisten und halogenierten Anästhetika wie z. B. Enfluran und während der Anästhesie verwendeten Analgetika wie z. B. Fentanyl oder Lokalanästhetika zur Regionalanästhesie, kann aufgrund der Verstärkung der peripheren Vasodilatation eine schwere Schocksymptomatik ausgelöst werden.

Anästhetika mit negativ inotroper Wirkung sollten vorsichtig eingesetzt werden, da sie das Risiko eines Lungenödems erhöhen.

Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide werden bei vorzeitiger Wehentätigkeit häufig angewendet, um die fetale Lungenreife zu beschleunigen. Es wurde über Lungenödeme bei Frauen berichtet, die gleichzeitig Beta-Agonisten und Kortikosteroide erhielten. Lungenödeme traten häufiger auf, wenn Patientinnen gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt wurden.

Kortikosteroide erhöhen bekanntlich den Blutzucker und können den Serumkaliumspiegel senken, deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung aufgrund des erhöhten Risikos für Hyperglykämie und Hypokaliämie mit Vorsicht und unter kontinuierlicher Überwachung der Patientin erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Antidiabetika

Die Anwendung von Beta-Agonisten ist mit einem Anstieg des Blutzuckers assoziiert, der als nachlassende Wirksamkeit der antidiabetischen Therapie interpretiert werden kann, deshalb muss die antidiabetische Therapie möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4). Kortikosteroide erhöhen bekanntermaßen ebenfalls den Blutzucker (s. Abschnitt „Kortikosteroide“).

Kaliumsenkende Substanzen

Aufgrund der hypokaliämischen Wirkung von Beta-Agonisten sollte die gleichzeitige Anwendung von Serumkalium-senkenden Wirkstoffen, die das Risiko für eine Hypokaliämie erhöhen, wie Diuretika, Digoxin, Methylxanthine (z. B. Theophyllin) und Kortikosteroide, nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen und Risiken unter besonderer Berücksichtigung des erhöhten Risikos für Herzrhythymien infolge von Hypokaliämie mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich können diese Substanzen zu Überdosierungserscheinungen führen. Einen ähnlichen Effekt auf das kardiovaskuläre System kann die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva bewirken.

Sympathomimetische Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von anderen sympathomimetisch wirkenden Arzneimitteln wie bestimmten Kreislauf- und Asthmamitteln sollte vermieden werden, da dies zu einer Verstärkung der kardialen Wirkung und zu Überdosierungserscheinungen führen kann.

Calcium-Überladung

Um ein Calcium-overload zu vermeiden, soll während der Behandlung mit Partusisten die Anwendung von Calcium- und Vitamin-D-haltigen Präparaten sowie Dihydratychsterol vermieden werden.

Verlängerung der QT-Zeit

Die gleichzeitige Gabe von Partusisten und Arzneimitteln, von denen gezeigt wurde, dass sie das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III nach Vaughan-Williams, Neuroleptika, Makrolid-Antibiotika, Antihistaminika, 5-HT₃-Antagonisten, tri- und tetrazyklische Antidepressiva), sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Anticholinergika

Systemisch angewendete Anticholinergika können den Effekt von Partusisten verstärken.

Beta-Blocker

Kardioselektive β -Blocker lassen die Wirkung von Partusisten auf die glatte Muskulatur, z. B. auf das Myometrium, bestehen, können aber den kardialen Effekten entgegenwirken. Nicht selektive β -Blocker heben alle Wirkungen von Partusisten auf, auch die relaxierende Wirkung an der glatten Muskulatur. Bei schweren Überdosierungen ist dies besonders bei der Anwendung von β -Blockern als Antidot zu berücksichtigen.

Weitere Wechselwirkungen

Wegen der Gefahr der Auslösung eines Lungenödems durch Wasserüberladung während der Behandlung mit Partusisten ist die Flüssigkeitszufuhr so gering wie möglich zu halten, die Kochsalzzufuhr einzuschränken und die Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern, die die Flüssigkeitsretention verstärken, zu vermeiden.

Infolge neuerer Nutzen-Risiko-Abwägung anhand des heutigen Standes wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die früher übliche Kombination von Partusisten mit Verapamil als nicht sinnvoll und somit als überholt anzusehen. Dagegen können sich die kardialen Wirkungen hoher Dosen Partusisten mit zusätzlicher niedrig dosierter Gabe von Magnesiumsalzen mildern lassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Partusisten Infusionslösungskonzentrat ist indiziert:

Zur Kurzzeitbehandlung von unkomplizierter vorzeitiger Wehentätigkeit

Zur Hemmung der Wehentätigkeit zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche bei Patientinnen ohne medizinische oder gynäkologische Gegenanzeigen für eine tokolytische Behandlung.

Zur äußeren Wendung

Zur Uterusrelaxation z. B. bei äußerer Wendung des Fetus aus der Beckenendlage.

Fenoterol passiert die Plazentaschranke, zeigte aber in präklinischen Studien in klinisch relevanten Dosen keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.2 und 5.3).

Sympathomimetische Effekte beim Fötus können auftreten (siehe Abschnitt 5.2).

Stillzeit:

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Fenoterol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität:

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Klinische Daten zur Fertilität von Fenoterol liegen nicht vor.

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 Partusisten unerwünschte Wirkungen wie zum Beispiel Angst, Ruhelosigkeit, psychische Alterationen 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 potenziell gefährliche Tätigkeiten wie zum Beispiel Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)
Häufigkeit nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten Nebenwirkungen von Partusisten stehen mit der betamimetischen pharmakologischen Aktivität in Verbindung und können durch sorgfältige Überwachung der hämodynamischen Parameter, wie Blutdruck und Herzfrequenz sowie durch eine angemessene Anpassung der Dosis vermindert oder vermieden werden. Sie klingen nach Absetzen der Therapie für gewöhnlich wieder ab.

Bezieht sich eine der folgenden Nebenwirkungen auf den Fetus oder das Neugeborene, so ist dies jeweils angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Hypokaliämie*
Selten:	Hyperglykämie*
Häufigkeit nicht bekannt:	Hypoglykämie beim Neugeborenen, verminderte Glukosetoleranz beim Neugeborenen, metabolische Azidose bei Mutter und Neugeborenem
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Angstzustände, Unruhe
Häufigkeit nicht bekannt:	psychische Alterationen, Erregungszustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindel, Tremor

Gelegentlich:	Kopfschmerz
Herzerkrankungen	
Sehr häufig:	Palpitationen*, Tachykardie*
Gelegentlich:	Angina pectoris, Arrhythmien* z. B. Vorhofflimmern
Selten:	myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)
Häufigkeit nicht bekannt:	EKG-Veränderungen, z. B. ST-Senkungen und T-Abflachung; Steigerung der fetalen Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Abnahme des diastolischen Blutdrucks*, Hypotonie* (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich:	Anstieg des systolischen Blutdrucks
Selten:	periphere Gefäßerweiterung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich:	Lungenödem* bei der Mutter, welches u. U. lebensbedrohend sein kann (siehe Abschnitt 4.4)
Selten:	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen
Häufigkeit nicht bekannt:	Verminderung der gastrointestinalen Motilität, Dyspepsie
Erkrankungen der Leber und der Galle	
Häufigkeit nicht bekannt:	Anstieg der Transaminasen
Erkrankungen der Haut, des Unterhautzellgewebes und des Immunsystems	
Häufig:	Hyperhidrosis
Häufigkeit nicht bekannt:	allergische Reaktionen, (allergische) Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Rhabdomyolyse, muskuläre Schwäche, Muskelschmerz, Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufigkeit nicht bekannt:	Abnahme der Diurese, Harnverhalt, Verminderung der Motilität des oberen Harntraktes
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt:	Verschlechterung einer bestehenden Plazentainsuffizienz

* Über diese Reaktionen wurde in Verbindung mit der Anwendung kurzwirksamer

Beta-Agonisten in geburtshilflichen Indikationen berichtet und sie werden als Klasseffekte betrachtet (siehe Abschnitt 4.4). Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Intoxikation

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung sind die einer exzessiven β_2 -adrenergen Stimulation, d. h. alle unter Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) aufgeführten Symptome. Zusätzlich können Hitzewallungen, Hypertonie, Hypotonie bis hin zum Schock, Vergrößerung der Pulsamplitude auftreten.

Darüber hinaus ist auf klinische Zeichen eines Lungenödems (Hustenreiz, zunehmende Dyspnoe, Zyanose u. a.) zu achten.

b) Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung nach β -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkungen von Fenoterol können durch β -Rezeptorenblocker antagonisiert werden, hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren Bronchospasmus bei Patientinnen mit Asthma bronchiale Rechnung zu tragen (vorsichtige Titration). Dies gilt auch für sogenannte kardioselektive β -Rezeptorenblocker.

Sofern die tokolytische Wirkung erhalten werden soll, ist ein β_1 -selektiver Rezeptorenblocker zu bevorzugen (siehe unter Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Schwerwiegende Fälle erfordern intensivmedizinische Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika, Wehen hemmend
ATC-Code: G02 CA03

Fenoterol ist ein direkt wirkendes β_2 -selektives Sympathomimetikum. Eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck. Fenoterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur. Aufgrund der hohen β_2 -Rezeptorendichte des Myometriums bewirkt Fenoterol eine Uterusrelaxation, die in der Schwangerschaft stärker ausgeprägt ist, wodurch seine Anwendung zur Tokolyse besonders begünstigt wird.

Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie soll über Effekte auf das Adenylatzyklase-System in der Weise ausgelöst werden, dass die Bindung des β -Agonisten an seinen Rezeptor, vermittelt durch Guanosin bindendes Protein, zur Aktivierung der Adenylatzyklase führt. Erhöhtes

intrazelluläres cAMP bewirkt dann über Proteinphosphorylierung (Proteinkinase A) die Relaxation der glatten Muskulatur.

Bei der Anwendung am Menschen setzt die tokolytische Wirkung einer intravenösen Gabe von Partusisten innerhalb weniger Minuten ein. Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 10 Minuten erreicht.

Ferner hat Fenoterol Wirkung auf das Herz (direkte und/oder reflektorische positiv inotrope und chronotrope Effekte), die quer gestreifte Muskulatur (Tremor), den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) und den Serumkaliumspiegel (passagere, initiale, relative Hypokaliämie durch Verschiebung von K⁺ von extra- nach intrazellulär). Diese pharmakologischen Effekte kommen in der Regel erst unter höheren Dosen zur Geltung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei schwangeren Frauen lagen die Steady-State-Plasmakonzentrationen während einer Fenoterol-Infusion von 2 µg/min bei 674 bis 1.192 pg/ml.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 40 - 55 %. Die Elimination von Fenoterol aus dem Plasma nach intravenöser Infusion folgt einem 3-Compartment-Modell mit Halbwertszeiten von $t_{\alpha} = 0,42$ Minuten, $t_{\beta} = 14,3$ Minuten und $t_{\gamma} = 3,2$ Stunden. Die relativ kurzen Eliminations-Halbwertszeiten bieten eine gute Kontrolle der intravenösen Infusionstherapie mit Partusisten. Nach einer Partusisten-Infusion von 2 µg/min beträgt das Verteilungsvolumen von Fenoterol im Steady-State bei männlichen Freiwilligen in diesem 3-Kompartiment-Modell 189 l.

Metabolismus

Fenoterol wird beim Menschen durch Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten extensiv metabolisiert.

Ausscheidung

Die mittlere Gesamt-Clearance von Fenoterol beträgt bei schwangeren Frauen nach intravenöser Verabreichung 1,8 - 2,0 l/min. Dieser Wert wird auch für nicht-schwangere Frauen und männliche Freiwillige beschrieben. Die renale Clearance von Fenoterol wurde nur bei männlichen Freiwilligen bestimmt und entspricht ungefähr 15 % der mittleren Gesamt-Clearance einer systemisch verfügbaren Dosis. Unter Berücksichtigung des an Plasmaprotein gebundenen Arzneimittel-Anteils lässt der Wert der renalen Clearance auf tubuläre Sekretion von Fenoterol zusätzlich zu glomerulärer Filtration schließen.

Nach intravenöser Verabreichung betrug die mit dem Urin ausgeschiedene Gesamtradioaktivität ca. 65 % der Dosis und die mit dem Stuhl ausgeschiedene Radioaktivität 14,8 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden.

Fenoterol kann in nicht-metabolisiertem Zustand die Plazenta passieren. Sympathomimetische Effekte beim Fetus können auftreten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die oralen LD₅₀-Werte bei erwachsenen Mäusen, Ratten und Kaninchen lagen in Bereichen von 1.600 - 7.400 mg/kg und 150 - 433 mg/kg bei Hunden. Die intravenösen LD₅₀-Werte für Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hund lagen zwischen 30 und 81 mg/kg.

Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben von Fenoterolhydrobromid wurden an Hunden, Mäusen und Ratten über Zeiträume von bis zu 78 Wochen und mit verschiedenen Verabreichungswegen (p.o., s.c., i.v., i.p., inhalativ) durchgeführt. Fasst man zusammen, zeigten diese Toxizitätsstudien bei den jeweiligen Spezies Ergebnisse, die typisch für die Verabreichung von β -Sympathomimetika (z. B. Glykogenverarmung der Leberzellen, Senkung des Serumkaliumspiegels, Tachykardie) sind. Myokardhypertrophie und/oder myokardiale Läsionen wurden bei Maus, Ratte und Kaninchen bei verschiedenen Verabreichungswegen bei Dosen > 1 mg/kg/Tag beobachtet. Beim Hund - die gegenüber Beta-Adrenergika empfindlichste Spezies - wurden diese Läsionen bei inhalativen Dosen > 0,019 mg/kg/Tag wahrgenommen.

In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen hatten orale Dosen von bis zu 40 mg/kg/Tag keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten. Orale Dosen von bis zu 25 mg/kg/Tag bei Kaninchen und bis 38 mg/kg/Tag bei Mäusen zeigten weder embryotoxische noch teratogene Effekte. Bei Ratten wurden bei Dosen von 3,5 mg/kg/Tag p.o. tokolytische Effekte beobachtet und ab 25 mg/kg/Tag trat eine leicht erhöhte Mortalität bei Feten bzw. Neugeborenen auf. Extrem hohe Dosen von 300 mg/kg/Tag p.o. und 20 mg/kg/Tag i.v. zeigten eine erhöhte Rate an Fehlbildungen.

Fenoterolhydrobromid zeigte *in vitro* und *in vivo* keine mutagene Aktivität.

Karzinogenizitätsstudien wurden nach oraler (Maus, 18 Monate; Ratte, 24 Monate) und inhalativer Verabreichung (Ratte, 24 Monate) durchgeführt. Bei oralen Dosen von 25 mg/kg/Tag wurde eine erhöhte Inzidenz von uterinen Leiomyomen mit unterschiedlicher mitotischer Aktivität bei Mäusen und von mesovariellen Leiomyomen bei Ratten beobachtet. Diese Befunde sind allgemein anerkannte Effekte verursacht durch die lokale Aktivität von Beta-Adrenergika auf die glatte Muskelzelle des Uterus bei Mäusen und Ratten. Unter Berücksichtigung des derzeitigen Forschungsstandes sind diese Ergebnisse für den Menschen nicht zutreffend. Alle anderen gefundenen Neoplasien wurden als übliche Arten von Neoplasien, die bei den verwendeten Stämmen spontan auftreten, betrachtet und zeigten keine aus der Behandlung mit Fenoterol resultierende biologisch relevant erhöhte Inzidenz.

In lokalen Verträglichkeits-Studien mit verschiedenen Verabreichungswegen (i.v., i.a., dermal, okular) wurde Fenoterolhydrobromid gut vertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Folgende Infusionslösungstypen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen zur Herstellung von Partusisten Infusionslösung nicht verwendet werden: Plasmasteril®, Sterofundin®, Tutofusin® B (siehe auch Abschnitt 4.2).

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre (36 Monate)

Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte vor allem aus mikrobiologischen Gründen möglichst nicht länger als 8 Stunden nach Herstellung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus farblosem Glas mit je 10 ml klarem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klinikpackungen mit 25 (5 × 5) Ampullen zu je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Maßnahmen für die Zubereitung

Folgende Infusionslösungstypen wurden geprüft und können zur Verdünnung bzw. zum Herstellen der gebrauchsfertigen Infusionslösung verwendet werden: Glukoselösung 5 %, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung, Xylitlösung 5 %, Xylitlösung 10 %.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist erst unmittelbar vor der Anwendung herzustellen. Einzelheiten zum Herstellen der gebrauchsfertigen Infusionslösung siehe Abschnitt 4.2.

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. ZULASSUNGSNUMMER

3362.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.07.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14.11.2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt