

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berodualin® - Inhalationslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung (= 20 Tropfen) enthält 0,5 mg Fenoterolhydrobromid und 0,261 mg Ipratropiumbromid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

Klare, farblose bis schwach bräunliche Lösung, frei von Schwebeteilchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Berodualin-Inhalationslösung wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur

- Behandlung von Atemnot bei Zuständen mit einer reversiblen Verengung der Atemwege, z. B. chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Emphysem, symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale und des akuten Asthmaanfalles
- Prophylaxe von Atemnot bei Zuständen mit einer reversiblen Verengung der Atemwege, z. B. chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Emphysem und von belastungsinduziertem Asthma bronchiale
- Vorbereitung („Lungenöffnung“) und Unterstützung einer Aerosoltherapie mit Antibiotika, Sekretolytika, Mukolytika, Kortikosteroiden und Solen.

Eine gleichzeitige antiinflammatorische Behandlung wird für Patienten mit Asthma bronchiale und steroidempfindlicher chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung soll unter ärztlicher Betreuung initiiert und verabreicht werden, z. B. im Krankenhaus. Eine Behandlung zu Hause kann nach Beratung mit einem erfahrenen Arzt bei Patienten empfohlen werden, bei denen ein niedrig dosierter kurz-wirksamer Beta-Agonist-Bronchodilatator wie z.B. Berodual - Dosieraerosol zur Erleichterung der Atmung nicht ausreichend war. Sie kann auch bei Patienten empfohlen werden, die eine Behandlung mittels Vernebler aus anderen Gründen benötigen (z. B. Handhabungsprobleme eines Dosieraerosols) oder bei erfahrenen Patienten, die höhere Dosen benötigen.

Die Behandlung mit der Verneblerlösung ist immer mit der niedrigsten empfohlenen Dosis zu beginnen. Die Dosierung ist an die individuellen Erfordernisse anzupassen und entsprechend des Schweregrads der akuten Episode zuzuschneiden. Die Verabreichung ist zu beenden, wenn eine ausreichende Erleichterung der Atmung erreicht ist.

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten) und Jugendliche > 12 Jahre

Akuter Bronchospasmus:

Abhängig vom Schweregrad des akuten Anfalls können Dosierungen zwischen 0,261 mg Ipratropiumbromid/ 0,5 mg Fenoterolhydrobromid (1 ml = 20 Tropfen) und 0,6525 mg Ipratropiumbromid / 1,25 mg Fenoterolhydrobromid (2,5 ml = 50 Tropfen) gegeben werden. In besonders schwerwiegenden Ausnahmefällen können Dosierungen bis zu 1,044 mg Ipratropiumbromid / 2 mg Fenoterolhydrobromid (4 ml= 80 Tropfen) gegeben werden.

Zur Prophylaxe des belastungsinduzierten Asthmas bronchiale werden 1-2 ml (20-40 Tropfen) vor körperlicher Anstrengung inhaliert.

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Abhängig vom Schweregrad des akuten Anfalls können Dosierungen zwischen 0,1305 mg Ipratropiumbromid/ 0,25 mg Fenoterolhydrobromid (0,5 ml = 10 Tropfen) und 0,522 mg Ipratropiumbromid / 1,0 mg Fenoterolhydrobromid (2 ml = 40 Tropfen) gegeben werden.

Zur Prophylaxe des belastungsinduzierten Asthmas bronchiale werden 0,5-1 ml (10-20 Tropfen) vor körperlicher Anstrengung inhaliert.

Die Anwendung bei Kindern darf nur auf ärztliche Anweisung und unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen.

Kinder < 6 Jahren (unter 22 kg Körpergewicht)

Für diese Altersgruppe liegen nur sehr eingeschränkte Erfahrungen vor. Daher werden die folgenden Dosierungen nur bei ärztlicher Überwachung empfohlen: 0,0261 mg Ipratropiumbromid / 0,05 mg Fenoterolhydrobromid (0,1 ml = 2 Tropfen) pro kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 0,5 ml (10 Tropfen).

Hinweis für die Handhabung (siehe Abschnitt 6.6)

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

4.3 Gegenanzeigen

Berodualin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Fenoterolhydrobromid, Ipratropiumbromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen Atropin oder andere Anticholinergika bzw. gegen andere β -Sympathomimetika;
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie;
- Tachyarrhythmien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass

- bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Dyspnoe sofort ein Arzt konsultiert werden muss;
- eine erhebliche Überschreitung der Dosis – vor allem der vorgegebenen Einzeldosis, aber auch der Tagesdosis – gefährlich sein kann;

- ärztliche Beratung – und gegebenenfalls die Hinzuziehung anderer Arzneimittel – erforderlich ist, wenn es trotz der verordneten Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens kommt;
- Berodualin nicht in Kontakt mit den Augen kommen darf.

Überempfindlichkeit

Unmittelbar nach Verabreichung von Berodualin können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. So wurden in seltenen Fällen Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, oropharyngeale Ödeme und Anaphylaxie beobachtet.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie andere Inhalativa kann Berodualin zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Falls diese auftreten, sollte Berodualin sofort abgesetzt und durch eine Alternativtherapie ersetzt werden.

Okulare Komplikationen

Bei Patienten mit Prädisposition zu Engwinkelglaukom ist eine besonders sorgfältige Überwachung notwendig. Wenn Ipratropiumbromid in die Augen gelangt, kann es zu okularen Komplikationen (Engwinkelglaukom, erhöhter intraokularer Druck, Augenschmerzen, Mydriasis) kommen. Daher müssen Patienten in der korrekten Anwendung von Berodualin unterwiesen werden. Es wird empfohlen, die vernebelte Lösung über ein Mundstück zu verabreichen. Falls eine Verneblermaske verwendet wird, muss sie dicht abschließen. Patienten mit einer Prädisposition zu Engwinkelglaukom sollten besonders gewarnt werden, ihre Augen zu schützen.

Augenschmerzen oder Augenbeschwerden, vorübergehendes verschwommenes Sehen, visuelle Halos oder verändertes Farbempfinden, verbunden mit geröteten Augen aufgrund konjunktivaler Kongestion oder eines kornealen Ödems, können Zeichen eines akuten Engwinkelglaukoms sein. Beim Auftreten von einem oder mehreren der genannten Symptome sollen die Patienten die Anwendung von Ipratropiumbromid beenden und unverzüglich einen Augenarzt aufsuchen.

Systemische Wirkung

Berodualin sollte bei Hyperthyreose, schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, frischem Herzinfarkt, ungenügend eingestelltem Diabetes mellitus sowie Phäochromozytom nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Bei Patienten mit vorbestehender Harnabflussstörung (Prostatahyperplasie oder Blasenobstruktion) ist eine besonders sorgfältige Überwachung notwendig.

Kardiovaskuläre Effekte

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Sympathomimetika wie Fenoterol können kardiovaskuläre Effekte auftreten. Einige Postmarketing-Daten und publizierte Studien zeigten Fälle von myokardialer Ischämie im Zusammenhang mit β -Sympathomimetika. Patienten mit bestehenden und/oder behandelten schweren Herzerkrankungen (z. B. ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien oder schwere Herzinsuffizienz), die Berodualin für respiratorische Erkrankungen erhalten, sollen darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich ärztlicher Hilfe unterziehen, wenn sie Brustschmerzen oder andere Symptome einer Verschlechterung von kardialen Erkrankungen bemerken. Besondere Vorsicht ist bei der Beurteilung von Symptomen wie Atemnot oder Brustschmerzen erforderlich, da diese sowohl respiratorischen als auch kardialen Ursprungs sein können.

Hypokaliämie

Im Zusammenhang mit einer β_2 -Sympathomimetika-Therapie kann es zu einer möglicherweise folgenschweren Hypokaliämie kommen (siehe Abschnitt 4.9). Besondere Vorsicht ist geboten nach Anwendung hoher Dosen, bei schwerem Asthma und bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die selbst den Kaliumspiegel senken können (siehe Abschnitt 4.5). Hypoxie kann die

Auswirkungen der Hypokaliämie auf die Herzfunktion verstärken. In diesen Fällen empfehlen sich Kontrollen des Serumkaliumspiegels.

Gastrointestinalen Motilitätsstörungen

Bei Patienten mit zystischer Fibrose kann Berodualin zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen führen.

Dyspnoe

Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Dyspnoe muss sofort ein Arzt konsultiert werden.

Langfristige Anwendung

In der Indikation Asthma bronchiale sollte Berodualin nur nach Bedarf angewendet werden. Bei Patienten mit einer milden Form der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit kann die Applikation nach Bedarf (symptomorientiert) gegenüber einer regelmäßigen Anwendung therapeutische Vorteile bringen. Bei diesen Patienten ist möglicherweise die Zusatzbehandlung mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (z. B. inhalativen Steroiden) oder eine Dosiserhöhung dieser Arzneimittel erforderlich, um die Entzündung der Atemwege zu behandeln und Langzeitschäden zu verhindern. Die Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden erlaubt meist eine Reduktion der β -Sympathomimetika-Dosen.

Erfordert zunehmende Atemnot eine häufigere Anwendung von β_2 -Sympathomimetika, ist dies als Hinweis auf eine möglicherweise gefährliche Verschlechterung der Erkrankung aufzufassen. Es ist daher unangemessen und potenziell gefährlich, nur die Dosis des β_2 -Sympathomimetikums zu erhöhen. In dieser Situation muss der Behandlungsplan – insbesondere hinsichtlich einer angemessenen antientzündlichen Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden – überprüft werden, um potenziell lebensbedrohlichen Verschlechterungen der Erkrankung vorzubeugen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen sympathomimetischen Bronchodilatoren

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren dürfen nur unter strenger ärztlicher Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Berodualin - Inhalationslösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.

Benzalkoniumchlorid kann keuchende Atmung und Atemschwierigkeiten hervorrufen. Patienten, die an Asthma leiden, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt diese Nebenwirkungen zu erleiden.

Benzalkoniumchlorid kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhautmembranen hervorrufen und bei Neugeborenen das Risiko für die Entwicklung einer Gelbsucht erhöhen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Dauertherapie von Berodualin zusammen mit anderen Anticholinergika wurde bisher nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen β -Sympathomimetika, Anticholinergika und Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin) kann die bronchodilatatorische Wirkung verstärkt werden. Die

gleichzeitige Verabreichung von anderen β -Sympathomimetika, systemisch resorbierbaren Anticholinergika und Xanthinderivaten kann auch die Nebenwirkungen verstärken.

β -Rezeptorenblocker heben die Wirkung von Fenoterolhydrobromid auf und können bei Patienten mit Asthma bronchiale zu einer potenziell schwerwiegenden Bronchialobstruktion führen.

Die gleichzeitige Gabe von Xanthinderivaten, Kortikosteroiden und kaliumausscheidenden Diuretika kann zu einer Verstärkung der Hypokaliämie führen. Hypokaliämie kann bei Patienten, die gleichzeitig Digitalisglykoside erhalten oder bei denen gleichzeitig eine Hypoxie besteht, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Arrhythmien führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann die Wirkung von β -adrenergen Agonisten verstärken. β_2 -Agonisten enthaltende Arzneimittel dürfen diesen Patienten daher nur mit besonderer Vorsicht verabreicht werden.

Inhalationsnarkotika, die halogenierte Kohlenwasserstoffe enthalten (z. B. Halothan, Trichlorethylen, Enfluran), können die kardiovaskulären Effekte von β -Agonisten verstärken.

Mit Expektoranzien sowie Dinatriumcromoglicat (DNCG) sind keine unerwünschten Interaktionen bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Berodualin in der Schwangerschaft vor. Nicht-klinische Daten lassen nicht auf direkte oder indirekte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/foetale Entwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung schließen. Das mögliche Risiko für den Menschen lässt sich nicht abschätzen.

Wegen der wehenhemmenden Wirkung von β_2 -Sympathomimetika ist Berodualin nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung bei Schwangeren zu verschreiben.

Die Anwendung von β_2 -Sympathomimetika gegen Ende der Schwangerschaft und in hohen Dosen kann negative Auswirkungen auf das Neugeborene haben (Tremor, Tachykardie, Blutzuckerschwankungen, Hypokalämie).

Stillzeit

Im Tierversuch ging Fenoterolhydrobromid in die Muttermilch über, für Ipratropiumbromid liegen hierzu keine Daten vor. Über die sichere Anwendung während der Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Es wird daher empfohlen, bei kurzzeitiger Anwendung die Muttermilch abzupumpen und zu verwerfen und bei Dauertherapie abzustillen.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität sind weder für die Kombination von Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid noch für die Einzelkomponenten verfügbar. Nicht-klinische Studien mit den Einzelkomponenten Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid zeigten keine Nebenwirkungen auf die Fertilität.

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. Die Patienten müssen jedoch darauf hingewiesen werden, dass während der Behandlung mit Berodualin Nebenwirkungen wie Schwindel, Tremor, Akkomodationsstörungen, Pupillenerweiterung oder verschwommenes Sehen auftreten können. Beim

Auftreten von solchen Nebenwirkungen sollten Patienten Tätigkeiten, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen), unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Viele der aufgelisteten Nebenwirkungen können den anticholinergen und β -adrenergen Eigenschaften von Berodualin zugeschrieben werden. Wie alle Inhalationstherapien kann Berodualin zu lokalen Reizungen führen.

Zur Ermittlung der Nebenwirkungshäufigkeiten wurden die Daten aus 11 plazebokontrollierten Studien, in denen insgesamt 4.968 Patienten über mindestens 4 Wochen mit Berodualin behandelt wurden, gepoolt. Studien mit Einmalgaben sowie anderen als den zugelassenen Dosierungen wurden nicht berücksichtigt.

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Husten, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Tremor, Pharyngitis, Übelkeit, Schwindelgefühl, Dysphonie, Tachykardie, Herzklopfen, Erbrechen, erhöhter systolischer Blutdruck und Nervosität.

Die folgenden Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien, in denen Berodualin verwendet wurde und aus Spontanberichten nach Markteinführung.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

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)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen*, anaphylaktische Reaktionen*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypokaliämie*

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Nervosität

Selten: Agitiertheit, mentale Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, Schwindelgefühl

Nicht bekannt: Hyperaktivität

Augenerkrankungen

Selten: Engwinkelglaukom*, erhöhter intraokularer Druck*, Akkommodationsstörungen des Auges*, Mydriasis*, verschwommenes Sehen*, Augenschmerzen*, korneales Ödem*, Hyperämie der Bindehaut*, visuelle Halos*

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen

Selten: atriale Fibrillation, Arrhythmien, supraventrikuläre Tachykardie*, myokardiale Ischämien*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten
Gelegentlich: Pharyngitis, Dysphonie
Selten: Bronchospasmus, Irritationen im Rachenbereich, pharyngeale Ödeme,
Laryngospasmus*, paradoxer Bronchospasmus*, Trockenheit im Rachenbereich*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen
Selten: Stomatitis, Glossitis, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Diarrhoe, Obstipation*,
Mundödem*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Angioödem*, Hyperhidrose*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelschwäche, Muskelspasmen, Myalgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harnretention

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg des systolischen Blutdrucks
Selten: Absenken des diastolischen Blutdrucks

* Diese Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien mit Berodualin beobachtet, sondern sind spontan berichtete Ereignisse nach der weltweiten Markteinführung. Die Häufigkeitsabschätzung erfolgt gemäß der EU-SmPC-Guideline.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Intoxikationserscheinungen

Es ist zu erwarten, dass die Auswirkungen einer Überdosierung vor allem durch Fenoterolhydrobromid geprägt sind.

Die wahrscheinlichen Symptome einer Überdosierung sind daher die einer exzessiven β -adrenergen Stimulation, insbesondere Tachykardie, Palpitation, Tremor, systolische Blutdrucksteigerung, diastolische Blutdrucksenkung, Erhöhung des Pulsdrucks, anginale Schmerzen, Arrhythmien und Gesichtsrötung. Metabolische Azidose und Hypokalämie wurden beobachtet, wenn Fenoterol in höheren Dosen angewendet wurde als in der zugelassenen Indikation empfohlen.

Die zu erwartenden Symptome einer Überdosierung mit Ipratropiumbromid (wie Trockenheit des Mundes oder visuelle Akkomodationsstörungen) sind leicht, da die systemische Verfügbarkeit von inhaliertem Ipratropiumbromid gering ist.

Maßnahmen

Die Behandlung mit Berodualin sollte beendet werden. Ein Monitoring von Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten sollte in Betracht gezogen werden.

Die Gabe von Sedativa und in schweren Fällen eine intensivmedizinische Behandlung können erforderlich sein.

Als spezifisches Antidot gegen Fenoterolhydrobromid eignen sich β -Rezeptorenblocker, vorzugsweise kardioselektive β_1 -Rezeptorenblocker. Dabei muss aber die mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion – mit möglicherweise tödlichem Ausgang – in Betracht gezogen werden und die Dosierung vor allem bei Patienten mit Asthma bronchiale vorsichtig erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Mittel bei obstruktiven Atemerkrankungen, Inhalative Sympathomimetika, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika

ATC-Code:

R03AL01

Berodualin ist eine bronchialerweiternd wirksame Kombination des β_2 - Sympathomimetikums Fenoterolhydrobromid und des Anticholinergikums Ipratropiumbromid.

Fenoterolhydrobromid

Fenoterolhydrobromid ist in therapeutischer Dosierung ein β_2 -selektives Sympathomimetikum mit ausgeprägter bronchospasmolytischer Aktivität. Die β_1 -Rezeptoren werden erst bei höheren Dosierungen stimuliert.

Fenoterolhydrobromid relaxiert die glatte Bronchial- und Gefäßmuskulatur und schützt vor bronchienverengenden Stimuli (z. B. Histamin, Methacholin, kalte Luft, Sofortreaktion nach Allergenbelastung, Anstrengung). Nach der akuten Anwendung wird die Freisetzung bronchokonstriktorischer und proinflammatorischer Mediatoren aus Mastzellen gehemmt. Durch einen zusätzlichen günstigen Einfluss auf den Reinigungsmechanismus der Bronchialschleimhaut (Steigerung der mukoziliären Clearance) kommt es zum erleichterten Abtransport von zähem Schleim.

Höhere Plasmakonzentrationen, wie sie häufiger nach oraler – oder insbesondere nach intravenöser – Anwendung erreicht werden, hemmen die Uterusmotilität. Ebenfalls bei höheren Dosierungen werden metabolische Effekte beobachtet: Lipolyse, Glykogenolyse, Hyperglykämie und Hypokaliämie. Letztere hervorgerufen durch die gesteigerte K^+ -Aufnahme in die Skelettmuskulatur. β -adrenerge Wirkungen auf den Herzmuskel (Zunahme der Schlagfrequenz und der Kontraktilität) werden durch die vaskulären Effekte von Fenoterolhydrobromid, eine kardiale β_2 -Rezeptorstimulation und – bei supratherapeutischer Dosierung – durch β_1 -Rezeptorstimulation hervorgerufen. Wie bei anderen β -adrenergen Wirkstoffen wurden QTc-Verlängerungen beobachtet. Bei Verabreichung von Fenoterolhydrobromid mittels Dosieraerosol treten diese nur unregelmäßig und bei höheren als den empfohlenen Dosierungen auf. Die systemische Exposition kann aber nach der Verabreichung von Fenoterolhydrobromid-Lösungen über Vernebler höher sein als bei den empfohlenen Dosen des Dosieraerosols. Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt. Tremor ist ein bei β -Agonisten häufiger

beobachteter Effekt. Im Gegensatz zur Wirkung auf die glatte Bronchialmuskulatur unterliegen die systemischen Effekte der β -Agonisten auf die Skelettmuskulatur einer Toleranzentwicklung.

Ipratropiumbromid

Ipratropiumbromid, eine quaternäre Ammoniumverbindung, besitzt eine ausgeprägte spasmolytische Wirkung. In nicht-klinischen Studien hemmt es die vagusmedierten Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin. Anticholinergika beugen der Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration vor, die durch die Wechselwirkung von Acetylcholin und den muskarinartigen Rezeptoren der Bronchialmuskulatur ausgelöst wird. Die Ca^{2+} -Freisetzung wird durch IP₃ (Inositoltriphosphat) und DAG (Diacylglycerol) mediiert.

Die Bronchodilatation bei inhalativer Anwendung erfolgt lokal in der Lunge, sie ist nicht systemisch vermittelt.

Nicht-klinische und klinische Erfahrung geben keinen Hinweis auf nachteilige Effekte von Ipratropiumbromid auf die Schleimproduktion in den Atemwegen, die mukoziliäre Clearance oder den Gasaustausch.

Kombination Fenoterolhydrobromid/Ipratropiumbromid

Gemeinsam verabreicht erweitern Ipratropiumbromid und Fenoterolhydrobromid die Bronchien über verschiedene pharmakologische Prinzipien. Die beiden Wirkstoffe ergänzen sich somit in ihrer spasmolytischen Wirkung auf die Bronchialmuskulatur und erlauben es, alle Formen von krampfhafter bronchialer Atemnot therapeutisch zu beeinflussen. Durch das Zusammenwirken beider Inhaltsstoffe kann die Fenoterolhydrobromid-Dosierung niedrig gewählt werden, so dass eine individuelle Dosierung möglich wird und Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf weitgehend vermieden werden können.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit Asthma oder mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit erwies sich Berodualin als ebenso effektiv wie die doppelte Dosis von Fenoterolhydrobromid in Monotherapie bei besserer Verträglichkeit sowie als wirksamer als jeder der beiden Einzelwirkstoffe allein. Bei akuter Bronchokonstriktion wirkt Berodualin schon kurz nach der Anwendung und ist daher zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen geeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkung tritt nach Inhalation innerhalb weniger Minuten ein und hält im Durchschnitt 5 Stunden an. Bei einzelnen Patienten kann eine Wirkungsdauer von 8 Stunden erreicht werden.

Der therapeutische Effekt von Berodualin wird durch eine lokale Wirkung in den Atemwegen hervorgerufen. Die Pharmakodynamik der durch Berodualin hervorgerufenen Bronchodilatation ist daher unabhängig von der Pharmakokinetik der wirksamen Bestandteile des Arzneimittels.

Nach inhalativer Anwendung gelangen ungefähr 10-39 % der Dosis in die Lunge (abhängig von der Darreichungsform, Inhalationstechnik und dem Inhalationsgerät), während der verbleibende Anteil in Mundstück, Mund und den oberen Atemwegen (Mund-Rachenraum) verbleibt. Der in der Lunge verbleibende Anteil gelangt innerhalb weniger Minuten in den Kreislauf. Der im Mund-Rachenraum verbleibende Anteil wird langsam verschluckt und passiert den Gastrointestinaltrakt. Daher ergibt sich die systemische Exposition als Funktion von oraler und pulmonaler Bioverfügbarkeit.

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass sich die Pharmakokinetik beider Bestandteile in Kombination von jener der Einzelsubstanzen unterscheidet.

Fenoterolhydrobromid

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Fenoterol ist circa 19 % bei gesunden Probanden und 7 bis 11 % bei Asthmapatienten. Davon werden etwa 35 % mit einer Halbwertszeitspanne von 3 bis 44 Minuten, die restlichen 65 % im Gastrointestinaltrakt mit einer Halbwertszeitspanne von 1,5 bis 3 Stunden resorbiert.

Der oral resorbierte Anteil trägt zur absoluten Bioverfügbarkeit von inhaliertem Fenoterol ungefähr 1,5 % bei.

Die gesamte systemische Bioverfügbarkeit von inhalierten Fenoterolhydrobromid-Dosierungen wird auf 7 % geschätzt.

Verteilung

Fenoterol verteilt sich weitestgehend überall im Körper. Etwa 40 % der resorbierten Menge ist an Plasmaproteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Fenoterol im Steady State beträgt ungefähr 189 l (~ 2,7 l/kg).

Nicht-klinische Studien mit Ratten haben gezeigt, dass Fenoterol und seine Metaboliten die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können.

Biotransformation

Fenoterol wird im Menschen weitgehend zu Glucuronid- und Sulfatkonjugaten metabolisiert. Nach oraler Verabreichung wird Fenoterol vorwiegend durch Sulfatierung metabolisiert. Diese metabolische Inaktivierung der Ausgangssubstanz startet bereits in der Darmwand.

Elimination

Nach Inhalation mit Berodual Dosieraerosol wird ungefähr 1 % der inhalierten Dosis als freies Fenoterol im 24-Stunden-Harn ausgeschieden. Fenoterol hat eine gesamte Clearance von 1,8 l/min und eine renale Clearance von 0,27 l/min.

Nach intravenöser Verabreichung beträgt die terminale Halbwertszeit ungefähr 3 Stunden.

Nach oraler Verabreichung betrug die Gesamtradioaktivität im Harn ungefähr 39 % und die über Fäzes ausgeschiedene Gesamtradioaktivität lag bei 40,2 % der Dosis innerhalb von 48 Stunden.

Ipratropiumbromid

Resorption

Ungefähr 10 % der Dosis gelangt nach inhalativer Anwendung in die Lunge. Der verbleibende Anteil wird verschluckt. Der in den Respirationstrakt gelangte Anteil wird rasch absorbiert.

Die kumulative renale Ausscheidung (0-24 Stunden) der Ursprungssubstanz beträgt weniger als 1 % der oralen Dosis und ungefähr 3-13 % der inhalierten Dosis. Basierend auf diesen Daten kann die gesamte systemische Bioverfügbarkeit der oralen und inhalierten Ipratropiumbromid-Dosen von 2 % beziehungsweise 7–28 % angenommen werden. Dies bedeutet, dass der verschluckte Dosisanteil an Ipratropiumbromid nicht nennenswert zur systemischen Aufnahme beiträgt.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 176 l. Die Bindung von Ipratropiumbromid an Plasmaproteine ist < 20 %. Ipratropium überschreitet als quaternäres Ammonium-Ion die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Die Hauptmetaboliten binden nur schlecht an die muskarinartigen Rezeptoren und werden als pharmakodynamisch unwirksam betrachtet.

Biotransformation

Nach intravenöser Anwendung werden ca. 60 % der systemisch verfügbaren Dosis metabolisiert, überwiegend durch Oxidation in der Leber.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 1,6 Stunden. Die Gesamtclearance beträgt 2,3 l/min, davon werden etwa 40 % über die Niere (0,9 l/min) ausgeschieden.

Die kumulative renale Exkretion radioaktiv markierter Substanz (Ausgangssubstanz und alle Metaboliten) über 6 Tage betrug nach inhalativer Gabe 3,2 %, die über die Fäzes ausgeschiedene Gesamtradioaktivität belief sich auf 69,4 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Teratogenität mit der Kombination lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es gibt weder Hinweise auf eine Potenzierung der von den Einzelwirkstoffen bekannten Effekte, noch treten zusätzliche Effekte auf.

Untersuchungen zur Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial wurden mit der Kombination nicht durchgeführt. Jedoch lassen die präklinischen Daten für die Einzelwirkstoffe keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nach oraler Gabe von Fenoterolhydrobromid in 5.000facher therapeutischer Dosierung traten bei Nagern Uterus- und Mesovariumleiomyome auf. Es gibt keine epidemiologischen Hinweise auf vergleichbare Tumorentwicklungen unter therapeutischer Dosierung beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat, Natriumchlorid, Salzsäure zur pH-Einstellung, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 6 Monate verwendbar

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasfläschchen mit PE-Tropfer und PP-Schraubverschluss zu 20 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Art der Anwendung

Berodualin - Inhalationslösung ist ausschließlich zur Inhalation mit Hilfe eines Respirators, eines Düsen- oder Ultraschallverneblers, bestimmt und darf nicht eingenommen werden. Die Lungen- und systemische Verfügbarkeit ist abhängig vom verwendeten Verneblungsgerät und kann – je nach Effizienz des Verneblungsgerätes – höher sein als mit Berodual Dosieraerosol.

Die Gebrauchsinformation des Verneblungsgerätes sollte beachtet werden. In Krankenhäusern mit zentraler Sauerstoffversorgung wird für die Verneblung eine Flussrate von 6-8 l/min empfohlen.

Berodualin - Inhalationslösung wird vor der Anwendung mit physiologischer Kochsalzlösung (keinesfalls destilliertes Wasser) auf etwa 3-4 ml verdünnt. Die verdünnte Lösung wird sofort nach der Verdünnung inhaliert, bis eine Linderung der Beschwerden eintritt. Berodualin - Inhalationslösung muss vor jeder Anwendung frisch verdünnt werden, nicht inhalierte Reste sind zu verwerfen.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17452

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.01.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig