

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Berotec® N 100 µg Dosier-Aerosol  
Wirkstoff: Fenoterolhydrobromid

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Aerosolstoß enthält 100 µg Fenoterolhydrobromid  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1

## 3. Darreichungsform

Druckgasinhalation, Lösung

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen.
- Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale.
- Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z. B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem.

#### Hinweise

Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren folgende Empfehlungen:

- Zur **Akutbehandlung** plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis von 100 µg Fenoterolhydrobromid (1 Hub) inhaliert.

Meist führt bei einem akuten Anfall von Luftnot bereits das einmalige Inhalieren zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot 5 Minuten nach Inhalation des ersten Hubes nicht spürbar gebessert haben, kann 1 weiterer Hub inhaliert werden. Kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch eine zweite Anwendung nicht behoben werden, können weitere Hübe erforderlich werden. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

- Falls eine **Dauerbehandlung mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika** für notwendig befunden wird, beträgt die Dosierung 1–2 Hübe von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol 3–4-mal pro Tag. Vorzugsweise sollten Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Einzelanwendung von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol entsprechend der Häufigkeit und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) gewählt werden. Sie soll insbesondere bei Asthma bronchiale von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 3 Stunden betragen. Die Gesamttagesdosis soll 8 Hübe und die maximale Einzeldosis 4 Hübe nicht überschreiten, da eine höhe-

re Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwer wiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

- Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarer Allergenkontakt werden 1–2 Hübe von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol, wenn möglich 10–15 Minuten vorher, inhaliert.

Soweit nicht anders verordnet, gilt für Kinder von 4–6 Jahren folgende Dosierungsempfehlung:

- Zur **Akutbehandlung** plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis von 100 µg Fenoterol inhaliert.

- Zur **Dauerbehandlung** oder zur Anfallsprophylaxe werden 100 µg Fenoterol 4-mal täglich inhaliert. Vorzugsweise sollten Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Einzelanwendung von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol entsprechend der Häufigkeit und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) gewählt werden. Sie soll insbesondere bei Asthma bronchiale von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 3 Stunden betragen. Die Gesamttagesdosis soll 4 Hübe und die maximale Einzeldosis 2 Hübe nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwer wiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

- Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarer Allergenkontakt wird eine Einzeldosis von 100 µg Fenoterol, wenn möglich 10–15 Minuten vorher, inhaliert.

Für Kinder unter 4 Jahren ist diese Anwendungsform im Allgemeinen nicht geeignet.

#### Warnhinweis

Kommt es trotz der verordneten Behandlung zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie gegebenenfalls durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln — entzündungshemmenden wie Kortikoiden, die Bronchien erweiternden wie Theophyllin — oder eine Änderung der Dosierung neu festzulegen. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmapesymptome kann lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung der vorgeschriebenen Dosis kann gefährlich sein.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen der Grunderkrankung bis hin zu Todesfällen berichtet worden, wenn das Bronchialasthma mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Inhalation über längere Zeit mit hohen und überhöhten Dosen behandelt wurde und die entzündungshemmende Therapie unzureichend war. Die ursächlichen Zusammenhänge konnten bisher nicht hinreichend geklärt werden. Eine entscheidende Rolle scheint

aber die unzureichend entzündungshemmende Therapie zu spielen.

#### Spezielle Therapiehinweise

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, ohne ärztliche Anweisungen den Gebrauch von  $\beta_2$ -Sympathomimetika, wie Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol, von sich aus zu erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmapesymptome kann lebensbedrohlich sein.

Ein ansteigender Bedarf von  $\beta_2$ -Sympathomimetika, wie Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol, ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung. In dieser Situation muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

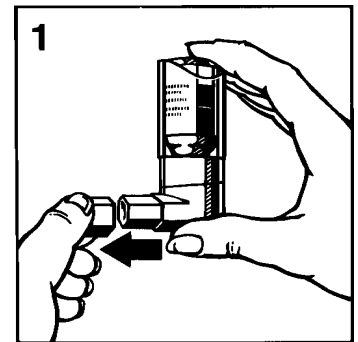
Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie des Therapieerfolges der atemwegserweiternden und entzündungshemmenden Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z. B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes.

Die richtige Handhabung des Dosier-Aerosol-Gerätes ist für den Behandlungserfolg entscheidend.

Vor der ersten Anwendung das Dosier-Aerosol 2-mal betätigen.

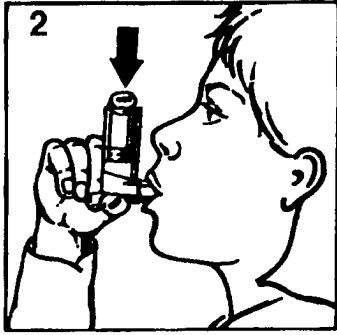
Bei jeder Anwendung ist Folgendes zu beachten:

1. Schutzkappe abnehmen (Abb. 1).



2. Tief ausatmen.

3. Dosier-Aerosol entsprechend der Abbildung 2 in die Hand nehmen und das Mundstück mit den Lippen fest umschließen. Dabei zeigt der Pfeil am Behälter nach oben und das Mundstück nach unten.



4. Tief einatmen und gleichzeitig fest auf den Boden des Behälters drücken, wodurch 1 Aerosolstoß freigegeben wird. Atem einige Sekunden anhalten, dann das Mundstück aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen.

Wenn eine tiefe Einatmung wegen schwerer Atemnot nicht möglich ist, werden eine Erleichterung der Atmung und die weitere korrekte Anwendung dadurch ermöglicht, dass zunächst 1 Aerosolstoß in die Mundhöhle gesprüht wird.

5. Nach Gebrauch Schutzkappe wieder aufsetzen.

Zur Vorbereitung („Lungenöffnung“) und Unterstützung einer Aerosoltherapie mit Kortikosteroiden, Solen und Cromoglicinsäure sowie Dinatriumsalz (DNCG) sollte Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol vorher inhaliert werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und ist vom Arzt individuell zu entscheiden.

#### *Hinweise:*

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen. Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes anwenden.

#### *Weitere Hinweise*

Sollte das Dosier-Aerosol einmal länger als 3 Tage nicht benutzt worden sein, sollte es vor der neuerlichen Anwendung 1-mal betätigt werden.

Das Mundrohr sollte stets sauber gehalten werden. Um Funktionsstörungen zu vermeiden, sollte es regelmäßig wie im Folgenden beschrieben gereinigt werden:

Entfernen des Mundrohres vom Behälter, reinigen mit warmem Wasser. Sollten hierbei zusätzlich Seife oder ein Spülmittel verwendet werden, ist mit klarem, möglichst warmem Wasser gründlich nachzuspülen.

Anschließend ist das Mundrohr durch Ausschütteln und ohne Anwendung von Wärme sorgfältig zu trocknen.

Das Sauberhalten des Mundrohres wird erleichtert, wenn nicht in das Innere des Mundstückes hineingeatmet wird.

Das Mundrohr wurde speziell für die Verwendung mit Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol entwickelt. Benutzen Sie das Mundrohr nicht mit anderen Dosier-Aerosolen. Verwenden Sie Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol ausschließlich mit dem mitgelieferten Mundrohr.

Der unter Überdruck stehende Behälter darf nicht gewaltsam geöffnet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol oder einem seiner Inhaltsstoffe, bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und tachykarden Arrhythmien darf das Arzneimittel nicht angewendet werden.

#### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei: schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit, Einnahme von Herzglykosiden, schwerer und unbehandelter Hypertonie, Aneurysmen, Hypertyreose, unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage sowie Phäochromozytom.

#### *Hinweise*

Da der Blutzuckerspiegel bei Applikation hoher Dosen ansteigen kann, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus eine engmaschige Blutzuckerkontrolle erforderlich.

Da keine Daten zur Pharmakokinetik von Fenoterol bei Leber- und Niereninsuffizienz vorliegen, soll bei diesen Patienten die Anwendung besonders abgewogen werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen  $\beta_2$ -Adrenergika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin), Anticholinergika und Kortikosteroiden kann die Wirkung von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol erhöht werden. Wenn Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol mit anderen  $\beta_2$ -Adrenergika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (wie z. B. pirenzepinhaltige Präparate) angewendet wird, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (z. B. Tachykardie, Arrhythmie).

Die gleichzeitige Anwendung von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol und  $\beta$ -Rezeptorenblockern führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von  $\beta$ -Rezeptorenblockern bei Patienten mit Asthma bronchiale das Risiko der Auslösung schwerer Bronchospasmen birgt.

Weiterhin kann die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol vermindert werden. Hiermit ist jedoch im Allgemeinen erst bei höheren Dosen zu rechnen, wie sie bei systemischer Gabe (als Tabletten oder Injektion/ Infusion) üblich sind.

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksenkung gerechnet werden (siehe Hinweise).

Die gleichzeitige Anwendung von Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol und Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Fenoterol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Da unter hoch dosierter Anwendung eine Hypokaliämie auftreten kann, ist in diesem Fall eine Kontrolle der Elektrolyte erforderlich. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Diuretika und Digitalisglykosiden.

#### *Hinweis:*

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Fenoterol innerhalb von mindestens 6 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Fenoterol passiert die Plazentaschranke.

Obwohl im Tierversuch keine den Embryo schädigenden Wirkungen festgestellt werden konnten, sollte Fenoterol besonders während der ersten drei Monate der Schwangerschaft und während der Stillperiode nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung inhaliert werden.

Es ist unbekannt, ob Fenoterol unerwünschte Wirkungen auf das Neugeborene hat. Da Fenoterol in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung empfohlen.

Eine tokolytische Wirkung bei inhalativer Anwendung ist unwahrscheinlich, obwohl sie nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

(Siehe auch Punkt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen, insbesondere bei höherer Dosierung, kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Wie alle Arzneimittel kann Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol Nebenwirkungen haben.

#### *Störungen des Immunsystems:*

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Allergische Reaktionen (z. B. Juckreiz, Exanthem, Purpura, Thrombopenie, Gesichtsoedem)

#### *Stoffwechsel und Ernährungsstörungen:*

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Hyperglykämie, Hypokaliämie

Die Hypokaliämie kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale, die gleichzeitig mit Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin), Kortikosteroiden und/oder Diuretika behandelt werden. Zusätzlich kann eine Hypoxie die Auswirkungen der Hypokaliämie auf den Herzrhythmus beeinflussen. In diesen Fällen empfehlen sich Kontrollen des Serumkaliums. Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern wurde beobachtet.

#### *Psychische Störungen:*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Nervosität  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): psychische Veränderungen

Diese äußern sich in Übererregbarkeit, hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten, Schlaf-

störungen sowie Halluzinationen. Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

**Störungen des Nervensystems:**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Tremor, Kopfschmerzen  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Schwindel

**Funktionsstörungen des Herzens:**

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Tachykardie, Tachyarrhythmien  
Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Herzklopfen  
Sehr selten ( $< 1/10.000$ ): pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre Extrasystolen

**Respiratorische Störungen:**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Husten  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): lokale Irritationen  
Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): paradoxe Bronchospasmen. Bei ihrem Auftreten soll die Therapie sofort abgesetzt werden.

**Gastrointestinale Beschwerden:**

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen

**Störungen der Haut:**

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Exanthem, Schwitzen

**Störungen des Muskel- und Bewegungsapparates:**

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie

**Störungen der Niere und des Urogenitaltraktes:**

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Miktionsstörungen

**Sonstige Beobachtungen:**

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Blutdrucksenkungen oder -steigerungen

Im Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen werden Todesfälle berichtet, deren Anamnese typischerweise durch inadäquate Therapieplanung und/oder übermäßigen Gebrauch  $\beta$ -adrenerger Arzneimittel gekennzeichnet ist. Solche Fälle sind insbesondere Ausdruck der Tatsache, dass etwa eine unterbliebene antiinflammatorische Basistherapie nicht durch die unkontrollierte bzw. überdosierte Anwendung von Bronchodilatoren zu kompensieren ist. Der Tod kann dann im Asthmaanfall eintreten als Folge der im Rahmen der Grunderkrankung auftretenden Hypoxämie, welche zudem die bekannten kardialen Effekte von  $\beta_2$ -Adrenergika verstärken kann.

**4.9 Überdosierung**

**a) Symptome einer Überdosierung**

Je nach Grad einer Überdosierung können folgende — für  $\beta_2$ -Adrenergika bekannte — Nebenwirkungen auftreten:

Gesichtsrotung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypotonie bis hin zum Schock, Blutdrucksteigerung, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Erregung, eventuell Extrasystolen und heftiger Tremor insbesondere der Finger, aber auch am ganzen Körper. Es kann zur Hyperglykämie kommen.

Vor allem nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei Überdosierung von Fenoterol kann es verstärkt zu Verschiebungen von Kalium in den Intrazellularraum mit der Folge einer Hypokaliämie sowie zu Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hyperketonämie kommen.

**b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

Die Behandlung nach  $\beta$ -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkungen des Fenoterols können durch  $\beta$ -Rezeptorenblocker antagonisiert werden; hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale Rechnung zu tragen (vorsichtige Titration). Dies gilt auch für so genannte kardio-selektive  $\beta$ -Rezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fenoterol ist ein Wirkstoff gegen obstruktive Atemwegserkrankungen aus der Gruppe der inhalativen, selektiven  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten.

ATC-Code: R03AC04

Fenoterol ist ein direkt wirkendes  $\beta$ -Sympathomimetikum mit überwiegender Wirkung auf  $\beta_2$ -Rezeptoren. Eine Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Fenoterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie soll über Effekte auf das Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst werden, 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 hat Fenoterol auch einen Effekt auf die quer gestreifte Muskulatur (Tremor). Ferner hemmt Fenoterol die Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen. Eine Steigerung der mukoziliären Clearance ist nachweisbar.

Die Wirkung von Fenoterol am Herzen ist positiv inotrop und chronotrop (direkt und/oder reflektorisch). Einfluss auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) sowie relative Hypokaliämie durch Erhöhung der  $K^+$ -Aufnahme in die Skelettmuskulatur sind pharmakologische Effekte, die erst unter höheren Dosen zur Geltung kommen.

Auf Grund der hohen  $\beta_2$ -Rezeptorendichte des Myometriums kann Fenoterol auch die Uterusmuskulatur relaxieren. Diese Wirkung ist besonders ausgeprägt am schwangeren Uterus. Die Dosierung von Fenoterol zur Tokolyse liegt wesentlich höher als zur Bronchospasmyse. Aus diesem Grund sind auch die Nebenwirkungsmöglichkeiten größer.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Inhalation von Fenoterol tritt die Bronchodilatation bei obstruktiven Lungenerkrankungen nach wenigen Minuten ein. Die bronchialerweiternde Wirkung beträgt 3–5 Stunden.

Nach Inhalation gelangen je nach Inhalationstechnik und angewandtem System etwa 10–30 % des Fenoterols in die tieferen Abschnitte der Atemwege, während sich der Rest im oberen Abschnitt des Atemtraktes und im Mund absetzt. Ein Teil des inhalativ applizierten Fenoterols gelangt daher in den Gastrointestinaltrakt.

Nach Inhalation wurde eine Absorptionsrate von 13 % der Dosis ermittelt, von der im biphasischen Profil 30 % rasch mit einer Halbwertszeit von 11 Minuten und 70 % langsam mit einer Halbwertszeit von 120 Minuten absorbiert wurden.

Eine Korrelation der Blutspiegel mit der pharmakodynamischen Zeitwirkungskurve nach Inhalation liegt nicht vor.

Der verschluckte Wirkstoffanteil wird auf Grund des First-pass-Metabolismus zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, daher sind die messbaren Plasmaspiegel sehr niedrig.

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

Fenoterol wird nach oraler Verabreichung zu ca. 60 % resorbiert. Der resorbierte Anteil unterliegt einem intensiven First-pass-Metabolismus, sodass die orale Bioverfügbarkeit auf ca. 1,5 % absinkt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 60–120 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40–55 %.

Fenoterol wird nach einem 3-Kompartiment-Modell eliminiert mit den Halbwertszeiten von  $t = 0,42$  Min.,  $t = 14,3$  Min. und  $t = 3,2$  Std. Die Metabolisierung von Fenoterol erfolgt beim Menschen nahezu ausschließlich über Sulfatierung, größtenteils in der Darmwand.

Fenoterol kann in nicht metabolisiertem Zustand die Plazenta passieren.

Sympathomimetische Effekte beim Fetus können auftreten. Nach Langzeitinfusionen wurden im fetalen Blut Fenoterolspiegel bis zu 50 % der mütterlichen Fenoterolkonzentration gemessen. Beim Frühgeborenen ist die Fenoterolelimination gegenüber der Ausscheidung beim Erwachsenen wesentlich verzögert.

Fenoterol geht in die Muttermilch über.

Ausreichende Daten zur Auswirkung bei diabetischer Stoffwechsellage liegen nicht vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**a) Akute Toxizität**

Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. a. Ziffer 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).

**b) Chronische Toxizität**

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Hund, Kaninchen) bei unterschiedli-

cher Applikationsart durchgeführt. Bei extrem hohen bzw. toxischen Dosen wurden Herzmuskelnekrosen nachgewiesen.

### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Tests zur Mutagenität von Fenoterol in vitro und in vivo verliefen negativ.

Unter Langzeitgabe von sehr hohen Dosen an Ratten und Mäusen kommt es wie auch bei anderen  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen unterschiedlicher mitotischer Aktivität im Mesovarium und Uterus. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

### d) Reproduktionstoxizität

Mit oraler, intravenöser oder inhalativer Applikation zeigten sich beim Tier außer bei extrem hohen Dosierungen keine teratogenen Schädigungen. Andere embryotoxische Wirkungen wurden bei Ratten ab einer oralen Dosis von 7 mg/kg/Tag beobachtet. Bei Mäusen wurden bis zu oralen Dosen von 38,5 mg/kg/Tag keine embryotoxischen oder teratogenen Veränderungen festgestellt. Wehen hemmende Effekte traten bei der Ratte ab einer Dosis von 1,75 mg/kg/Tag auf. Fertilität und Aufzucht der Jungtiere waren nicht beeinträchtigt.

Die Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Schwangerschaft beschränken sich auf das zweite und das letzte Schwangerschaftsdrittel. Nachteilige Wirkungen für den Fötus und das Neugeborene sind bisher nicht beschrieben.

### e) Lokale Verträglichkeit

Die durchgeführten Toxizitätsstudien mit inhalativer Verabreichung ergaben, dass Berotec lokal im Respirationstrakt gut vertragen wurde.

Darüber hinaus wurden Berotec-Lösungen in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 % intraarteriell, intravenös, intraokular und intranasal auf lokale Verträglichkeit getestet. In allen Fällen wurden die geprüften Lösungen gut toleriert. In einem in vitro-Test hatte Fenoterolhydrobromid keinen Effekt auf Blutkoagulation, Hämolyse oder Erythrozytenresistenz.

Lediglich bei einer intraokularen, nicht jedoch bei epikutaner Applikation von Berotec Rohsubstanz (20 mg) zeigte sich eine geringfügige Schleimhautreizung.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Hilfsstoffe

Norfluran, wasserfreie Citronensäure (Ph. Eur.), Ethanol 99 % (Alkohol), gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol soll nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht bei Temperaturen über 25 °C lagern.

Den Behälter nicht gewaltsam öffnen, vor direkter Sonneneinstrahlung, Erwärmung über 50 °C und Frost schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol

Druckgasinhalation, Lösung

(10 ml = 200 Aerosolstöße)

OP zu 10 ml 

N 1
-----

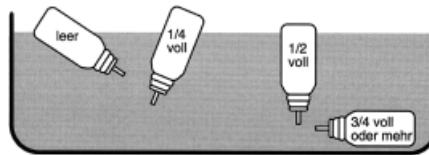
OP zu 3 × 10 ml 

N 3
-----

Klinikpackungen

### 6.6 Hinweise für die Handhabung

Der ungefähre Füllungsgrad des Dosier-Aerosols kann folgendermaßen überprüft werden: Ziehen Sie den Aerosolbehälter aus dem Mundrohr und legen Sie ihn in ein mit Wasser gefülltes Gefäß. Die Lage des Aerosolbehälters gibt einen Hinweis zum ungefähren Füllungsgrad.



Die verschiedenen Lagen des Aerosolbehälters sollen den ungefähren Füllungsgrad wiedergeben.

## 7. Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon: 0 18 05/77 90 90  
Telefax: 0 61 32/72 99 99  
www.medworld.de

## 8. Zulassungsnummer

Zul.-Nr.: 8863.00.00

## 9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

15. 12. 1988

## 10. Stand der Information

Dezember 2003

## 11. Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf