

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Alupent®, Injektionslösung
Alupent®, Infusionslösungskonzentrat
Wirkstoff: Orciprenalinsulfat

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sympathomimetika
Bronchospasmolytika/Antiasthmatika/Antiarrhythmika

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksame Bestandteile

Alupent, Injektionslösung

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Orciprenalinsulfat.

Alupent, Infusionslösungskonzentrat

1 Ampulle mit 10 ml Infusionslösungskonzentrat enthält 5 mg Orciprenalinsulfat.

– andere Bestandteile

Alupent, Injektionslösung

Natriumchlorid, Salzsäure 3,6 % und Wasser für Injektionszwecke

Alupent, Infusionslösungskonzentrat

Natriumchlorid, Salzsäure 3,6 % und Wasser für Injektionszwecke

4. Anwendungsgebiete

Kardiologie

1. Bradykarde Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen wie Sinusbradykardie, digitalisbedingte Bradykardie, bradykarde absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, AV-Block 2. Grades mit Wenckebach-Periodik, sofern der Schrittmachertherapie nicht der Vorzug zu geben ist oder zur Überbrückung bis zur Schrittmacheranwendung.
2. Antidot bei relativer und absoluter Überdosierung von β -Rezeptorenblockern.

Pneumologie

Akute Zustände bei Asthma bronchiale (z. B. Status asthmaticus) und bronchopulmonalen Erkrankungen mit asthmatischer Komponente.

5. Gegenanzeigen

Bei einer Überempfindlichkeit gegenüber Alupent oder einem seiner Inhaltsstoffe, bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Tachyarrhythmien, bei Patienten mit schwerer Hyperthyreose und bei Phäochromozytom darf das Arzneimittel nicht angewendet werden.

Bei unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellaage, frischem Herzinfarkt und/oder schweren organischen Herz- und Gefäßveränderungen ist, insbesondere bei Vorliegen einer Tachykardie, die Behandlung mit Alupent — speziell bei Überschreiten der empfohlenen Dosierung — ärztlich besonders abzuwägen.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

In den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft und während der Stillzeit sollte Alupent nur dann angewendet werden, wenn dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird.

Das Gleiche gilt wegen der tokolytischen Wirkung der Wirksubstanz für die Anwendung kurz vor der Entbindung.

6. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Alupent werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen zusammengefasst und nach Häufigkeit geordnet.

Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten	Häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten	Selten: weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten: weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle	

Störungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen
Selten: anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokaliämie (*)

Psychische Störungen

Häufig: Nervosität
Selten: Unruhegefühl

Störungen des Nervensystems

Häufig: Feinschlägiger Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit
Gelegentlich: Schwächegefühl

Funktionsstörungen des Herzens

Häufig: Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, pectanginöse Beschwerden
Gelegentlich: Blutdrucksteigerungen oder -senkungen

Respiratorische Funktionsstörungen

Häufig: Husten, lokale Irritationen
Gelegentlich: paradoxe Bronchospasmen

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Hautausschlag (Exanthem)
Gelegentlich: Schwitzen
Sehr selten: Gesichtsrötung

Störungen des Muskel- und Bewegungsapparates

Häufig: Muskelkrämpfe

Beim Vorkommen dieser Erscheinungen soll im Einzelfall nach dem Ermessen des behandelnden Arztes die Dosis vermindert bzw. bei allergischen Hauterscheinungen die Therapie abgesetzt werden.

(*) Im Zusammenhang mit einer Therapie mit β -Adrenergika (z. B. Alupent) kann es zu einer Hypokaliämie kommen. Dies kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit schwerem Asthma, 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. Bei diesen Patienten empfehlen sich die Kontrollen des Kaliums im Blut.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen β -Adrenergika, Theophyllin, Anticholinergika und Kortikosteroiden kann die Wirkung von Alupent verstärkt werden. Wenn Alupent mit anderen β -Adrenergika, Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (z. B. pirenzepinhaltigen Tabletten) angewendet wird, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten.

Eine gleichzeitige inhalative Anwendung von Anticholinergika (z. B. Atrovent®) ist möglich.

Bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, sollten β -Adrenergika mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkung der β -Adrenergika hierbei verstärkt werden kann.

β -Rezeptorenblocker können die Wirkung von Alupent möglicherweise erheblich vermindern und Bronchospasmen auslösen.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann durch Alupent vermindert werden.

Halothan und andere halogenierte Narkosemittel sensibilisieren das Myokard gegenüber Sympathomimetika. Damit verbunden ist die Gefahr von Rhythmusstörungen, möglicherweise bis zum Kammerflimmern. Dies muss auch bei der Gabe von Alupent, insbesondere in der intravenösen Applikationsform, berücksichtigt werden; dies sollte auch bei der gleichzeitigen Gabe von Alupent in der inhalativen/oralen Applikationsform berücksichtigt werden, wobei es für eine klinische Relevanz keine Hinweise gibt.

8. Warnhinweise

Siehe Ziffer 10 — Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Infusionslösungskonzentrat

Folgende Lösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen zur Herstellung von Infusionslösungen nicht verwendet werden:

Plasmasteril®.

Siehe Ziffer 11 — Art und Dauer der Anwendung

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung muss dem Einzelfall angepasst werden. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Injektionslösung

Kardiologie

Erwachsene:

½–1 Ampulle langsam i.v.
1–2 Ampullen i.m. oder s.c.

Pneumologie

Erwachsene:
1–2 Ampullen i.m. oder s.c.
evtl. auch
½ Ampulle sehr langsam(!) intravenös

Kardiologie und Pneumologie

Die Überschreitung der empfohlenen Dosierung fordert die Überwachung des Patienten durch EKG-Kontrolle und Blutdruckmessung.

Bei Überdosierung von Alupent können β -Rezeptorenblocker je nach Dringlichkeit parenteral oder oral verabreicht werden. Dabei muss bei Patienten mit Asthma bronchiale eine mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion beachtet werden.

Bei Überdosierung von β -Rezeptorenblockern können in Abhängigkeit vom Grad der Überdosierung höhere Alupent-Dosen notwendig werden, als sonst therapeutisch empfohlen. Die Dosierung und Anwendungsweise muss sich nach der Art der Erscheinungen und dem Ansprechen des Patienten, insbesondere dem Verhalten der Pulsfrequenz, richten.

Infusionslösungskonzentrat

Kardiologie

Intravenöse Infusion:
Erwachsene 10,0–30,0 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Die Alupent-Dosis in einer Infusionslösung mit einer Ampulle zu 5 mg/10 ml beträgt bei einer Infusionsdauer von ca. 8 Stunden 10 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Pneumologie

Intravenöse Infusion:
Erwachsene 5,0–10,0 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Die Alupent-Dosis in einer Infusionslösung mit ½ Ampulle zu 5 mg/10 ml beträgt bei einer Infusionsdauer von ca. 8 Stunden 5 $\mu\text{g}/\text{min}$, bei einer Infusionsdauer von 4 Stunden 10 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Siehe Ziffer 11.

Kardiologie und Pneumologie

Infusionsmenge und Infusionsdauer sollten sich jeweils nach der klinischen Situation richten.

Die Überschreitung der empfohlenen Dosierung fordert die Überwachung des Patienten durch EKG-Kontrolle und Blutdruckmessung.

Bei Überdosierung von Alupent können β -Rezeptorenblocker je nach Dringlichkeit parenteral oder oral verabreicht werden. Dabei muss bei Patienten mit Asthma bronchiale eine mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion beachtet werden.

Injektionslösung und Infusionslösungskonzentrat

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 ggf. 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 Asthmabeschwerden

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 β -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 β -Sympathomimetika wie Alupent von sich aus zu erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich sein.

Ein ansteigender Bedarf von β -Sympathomimetika wie Alupent 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 Peakflowmeter gemessenen Atemstoßes.

Die Überschreitung der empfohlenen Dosierung fordert die Überwachung des Patienten durch EKG-Kontrolle und Blutdruckmessung.

Bei Überdosierung von Alupent können β -Rezeptorenblocker je nach Dringlichkeit parenteral oder oral verabreicht werden. Dabei muss bei Patienten mit Asthma bronchiale eine mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion beachtet werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Injektionslösung

Zur langsamen intravenösen sowie zur i.m. und s.c. Injektion

Infusionslösungskonzentrat

Zur Herstellung einer Infusionslösung empfiehlt es sich, 1 Ampulle zu 5 mg/10 ml zu einer der üblichen Infusionslösungen zu geben.

Folgende Infusionslösungstypen wurden geprüft und können verwendet werden:

Physiologische Kochsalzlösung, Glukoselösung 5%, Xylitlösung 10%, Infusionslösungen und Standardinjektionslösungen zur Elektrolytzufuhr (wie z. B. Jonosteril®, Sterofundin®, Tutofusin® und Ringerlösung), ohne weitere Zusätze.

Folgende Lösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen nicht verwendet werden:

Plasmasteril®.

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

Die Mischung soll unter Vermeidung von Kontaminationen möglichst kurzfristig vor Infusionsbeginn erfolgen. Bei Raumtemperatur ist die Infusionsmischung bis 8 Stunden verwendbar und innerhalb dieser Frist zu applizieren.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Je nach Grad einer Überdosierung können die unter Punkt 6. für β -Adrenergika aufgeführten bekannten Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

Im Zusammenhang mit einer Therapie mit β -Adrenergika (z. B. Alupent) kann es zu einer Hypokaliämie kommen. Dies kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit schwerem Asthma, 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. Bei diesen Patienten empfehlen sich die Kontrollen des Kaliums im Blut.

b) Therapie von Intoxikationen

Gabe von Sedativa, Tranquilizern, in schweren Fällen intensivtherapeutische Maßnahmen.

Spezifisches Gegenmittel: β -Rezeptorenblocker, vorzugsweise kardioselektive β_1 -Rezeptorenblocker; dabei sollte eine mögliche Verstärkung der Bronchialobstruktion in Betracht gezogen werden und die Dosierung bei Patienten mit Asthma bronchiale vorsichtig gewählt werden.

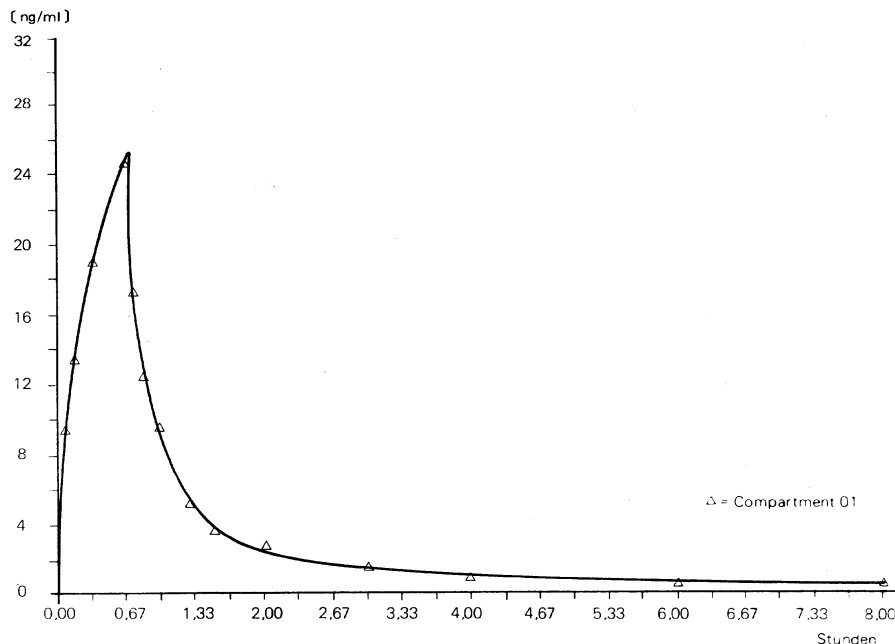
13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Orciprenalinsulfat ist ein β -Sympathomimetikum mit stimulierender Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren. α -adrenerge Wirkungen sind nicht nachgewiesen.

Bronchospasmolyse durch Stimulation β -adrenerger Rezeptoren. Hemmung der Freisetzung von bronchospastisch wirksamen Mediatoren durch Erhöhung des zyklischen AMP in der Mastzelle (Mastzellstabilisierung). Damit Verhinderung der Manifestation der allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ I). Orciprenalinsulfat weist gute protek-

Abbildung:
Gemessene Alupent-Konzentration im Plasma



Plasmaspiegel und mathematische Simulation mit einem 3-Compartment-Modell nach Alupent-Dauerinfusion.

Dosis: 1 mg/40 min
 $t_{0,5}$: α -Phase 0,75 min
 $t_{0,5}$: β -Phase 16 min
 $t_{0,5}$: γ -Phase 2,7 Std
 V_{dss} (Verteilungsvolumen im steady state): ~ 60 Liter
 Gesamt-Clearance 500 ml
 Eliminationshalbwertszeit ca. 2,7 Stunden

tive Eigenschaften auf. Hemmung der Mastzelledegranulation auch bei unspezifischen Reizen. Unterstützung der physiologischen Klärfunktion der Atemwege durch Stimulierung der Zilienschlagfrequenz im bronchialen Bereich, damit Erhöhung des Schleimtransportes. Wie auch bei anderen Adrenergika durch Aktivierung von $Na^+ - K^+ - ATPase$ in hohen Dosen initiale Kaliumverschiebung von extra- nach intrazellulär.

Orciprenalinsulfat beeinflusst den Lipid- und Zuckerstoffwechsel (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie).

Positive Inotropie und Chronotropie. Eine relaxierende Wirkung auf die koronare und periphere Gefäßmuskulatur ist pharmakologisch nur in hoher Dosierung nachweisbar, im Vergleich zur Bronchospasmyse wesentlich schwächer und von kürzerer Dauer.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Alupent besitzt eine sehr geringe akute Toxizität. Die oralen LD_{50} -Werte für Mäuse und Ratten betragen > 3 g/kg und für Rhesusaffen ca. 4 g/kg.

Bei Hunden liegt eine bekannte Empfindlichkeit gegenüber β_2 -Sympathomimetika vor. Die orale LD_{50} liegt zwischen 125 und 600 mg/kg, die intravenöse zwischen 30 und 50 mg/kg (entspricht dem 500fachen der empfohlenen maximalen inhalativen humantherapeutischen Dosis).

In akuten Inhalationsversuchen an Ratten, Meerschweinchen und Hunden wurden keine letalen Konzentrationen erreicht.

Toxikologisches Zielorgan ist das Herz. Insbesondere sind histopathologisch feststellbare Herzmuskelläsionen im toxischen Dosisbereich charakteristische morphologische Veränderungen.

In subchronischen inhalativen Toxizitätsprüfungen über 13 Wochen an Ratten (bis 10,7 mg/kg/Tag), Hunden (bis 3,7 mg/kg/Tag) und Affen (bis 4,5 mg/kg/Tag) wurden keine toxikologisch bemerkenswerten Befunde erhoben.

Orale chronische Toxizitätsversuche an Mäusen (78 Wochen) und Ratten (104 Wochen) führten lediglich nach sehr hohen Dosierungen zu gutartigen Neubildungen im Genitalbereich (ab 50 mg/kg/Tag bei Mäusen bzw. 100 mg/kg/Tag bei Ratten). Das vermehrte Auftreten bösartiger Neubildungen wurde bei Mäusen und Ratten nicht induziert.

Teratologische Untersuchungen an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen ergaben im nicht maternotoxischen Bereich keine substanzinduzierten Organbildungsstörungen.

Mutagenitätstests an Bakterien erbrachten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

13.3 Pharmakokinetik und

13.4 Bioverfügbarkeit

Nach intravenöser Gabe lassen sich die Plasmaspiegel (Abbildung) durch ein 3-Compartment-Modell beschreiben, dessen Parameter in der Abbildungsunterschrift aufgeführt sind.

14. Sonstige Hinweise

Siehe Ziffer 5 — Gegenanzeigen

15. Dauer der Haltbarkeit

Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
5 Jahre

Ampullen zu 10 ml Infusionslösungskonzentrat
5 Jahre

Die Mischung des Infusionslösungskonzentrates mit den entsprechenden Infusionslösungen soll unter Vermeidung von Kontaminationen möglichst kurzfristig vor Infusionsbeginn erfolgen. Bei Raumtemperatur ist die Infusionsmischung bis 8 Stunden verwendbar und innerhalb dieser Frist zu applizieren.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Alupent, Injektionslösung
Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
OP zu 5 Stück
Klinikpackung

Alupent, Infusionslösungskonzentrat
Ampulle 10 ml Infusionslösungskonzentrat
Klinikpackung

18. Stand der Information

März 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

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

Diese Arzneimittel sind nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf