

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bronchospasmin® Injektionslösung

Wirkstoff: Reproterolhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe** β_2 -mimetisches Bronchospasmodikum**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**1 ml Injektionslösung enthält
Reproterolhydrochlorid 0,09 mg**3.3 Sonstige Bestandteile**

Natriumhydroxid, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus.

5. Gegenanzeigen

Bronchospasmin Injektionslösung darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei schwerer Hyperthyreose
- bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- bei Phäochromozytom.

Bronchospasmin Injektionslösung darf nur mit besonderer Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei

- frischem Herzinfarkt
- tachykarden Herzrhythmusstörungen
- schwerer koronarer Herzkrankheit
- Myokarditis
- Mitralvitium
- Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- Hypokaliämie
- instabilem oder unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus
- Schwangerschaft und Stillzeit (s. auch unter Punkt 14 „Sonstige Hinweise“).

6. Nebenwirkungen

Häufig können initial Kopfschmerzen, Unruhegefühl, Herzklopfen, Muskelkrämpfe und feinschlägiger Tremor auftreten. Diese unerwünschten Wirkungen treten bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich auf. Selten kann es bei Anwendung von Bronchospasmin Injektionslösung zu Miktionsstörungen sowie Blutdrucksteigerungen oder -senkungen kommen.

Sehr selten sind allergische Reaktionen beschrieben worden (z. B. Juckreiz, Exanthem, Purpura, Thrombopenie, Gesichtssödem, Nephritis).

Es können Tachykardien, in Einzelfällen pektanginöse Beschwerden sowie ventrikuläre Extrasystolie auftreten. Der Blutzuckerwert kann unter der Therapie ansteigen. Die Kaliumkonzentration im Serum kann unter der Behandlung absinken.

Über paradoxe Bronchospasmen wurde berichtet. In diesem Fall soll die Therapie sofort abgesetzt werden.

Im Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen werden Todesfälle berichtet, deren Anamnese typischerweise durch inadäquate Therapieplanung, wie etwa bei unterbliebener antiinflammatorischer Basistherapie, und/oder übermäßigen Gebrauch β -adrenerger Arzneimittel gekennzeichnet ist.

Der Tod kann dann im Asthma-Anfall eintreten als Folge der im Rahmen der Grunderkrankung auftretenden Hypoxämie, welche zudem die bekannten kardialen Effekte von β -Adrenergika verstärken kann.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Eine wechselseitige Wirkungsverstärkung und ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen (z. B. Tachykardie, Arrhythmie) sind möglich bei gleichzeitiger Gabe von Bronchospasmin Injektionslösung und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder Sympathomimetika.

Die gleichzeitige Anwendung von Bronchospasmin Injektionslösung und β -Rezeptorenblockern führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von β -Rezeptorenblockern bei Patienten mit Asthma bronchiale das Risiko der Auslösung einer schwerer Bronchokonstriktion birgt.

Bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muß bei Patienten, die mit Bronchospasmin Injektionslösung behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen gerechnet werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Inhibitoren, z. B. Tranylcypromin) oder tricyclischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin oder Doxepin) kann eine verstärkte Wirkung des Wirkstoffes Reproterolhydrochlorid auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann unter der Gabe von Bronchospasmin Injektionslösung vermindert werden.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bei bestimmungsgemäßer Anwendung.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Bolus-Injektion bei Kindern sowie die Infusionsbehandlung bei Erwachsenen und Kindern wie auch die Bestimmung der Dosis müssen unter strenger ärztlicher Kontrolle anhand der klinischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Lungenfunktion u. ä.) erfolgen. Dosierung und Art der Anwendung müssen dem Schweregrad und dem Verlauf der Krankheit angepaßt werden.

Injektion (Bolus)

– *Erwachsene:*
Die Dosis für eine einmalige Injektion (langsam über $\frac{1}{2}$ –1 Minute injizieren) beträgt 0,09 mg Reproterolhydrochlorid. Bei Bedarf kann die Injektion wiederholt werden, frühestens nach 10–15 Minuten.

– *Kinder* (Säuglinge ab 3. Monat, Klein- und Schulkinder):
1,2 μ g/kg Körpergewicht langsam i.v. injizieren ($\frac{1}{2}$ –1 Minute). Dazu 1 ml Injektionslösung mit 14 ml physiologischer Kochsalzlösung aufziehen. 1 ml dieser Lösung enthält 6 μ g Reproterolhydrochlorid und ist damit für jeweils 5 kg Körpergewicht ausreichend.

Infusion

Bei schweren Verlaufsformen asthmatischer Erkrankungen (Status und Praestatus) empfiehlt sich die Behandlung mit Reproterolhydrochlorid mittels Dauertropfinfusion (Perfusor) in physiologischer Kochsalzlösung, besonders bei Kindern, die bereits mehrfach intubiert werden mußten.

– *Erwachsene:*
18–90 μ g Reproterolhydrochlorid pro Stunde über 3–4 Tage per Dauertropfinfusion (Perfusor). Unter strenger ärztlicher Kontrolle kann die Dosis anhand der klinischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Lungenfunktion u. ä.) entsprechend dem Bedarf erhöht werden.

– *Kinder, Kleinkinder und Säuglinge:*
Kurzinfusion (Initial):
1 μ g Reproterolhydrochlorid/kg Körpergewicht/min über 10 Minuten.
1 ml Injektionslösung (90 μ g Reproterolhydrochlorid) ist für 9 kg Körpergewicht ausreichend.

Dauerinfusion:0,2 μ g Reproterolhydrochlorid/kg Körpergewicht/min über 36–48 Stunden.1 ml Injektionslösung (90 μ g Reproterolhydrochlorid) reicht aus für eine 30minütige Infusion bei 15 kg Körpergewicht.

Unter ständiger Kontrolle der Herzfrequenz (nicht über 200/min!) kann die Dosis in Abhängigkeit von der Wirkung alle 10–30 Minuten um 0,1 μ g/kg Körpergewicht/min erhöht werden. Bei der Gefahr einer respiratorischen Insuffizienz kann so bis zu einer Maximaldosis von 2,0 μ g/kg Körpergewicht/min erhöht und die Dosis beibehalten werden, bis eine deutliche Besserung eintritt (bis zu 48 Stunden).

Bei der Maximaldosis reichen 10 ml Injektionslösung (900 μ g Reproterolhydrochlorid) für eine 30minütige Infusion bei 15 kg Körpergewicht.

Um einen Rebound-Effekt zu verhindern, wird die Infusionsbehandlung mit einer stufenweisen Reduzierung der Wirkstoffkonzentration beendet, je nach Maximaldosis in 6–24 Stunden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Zur Art der Anwendung siehe Ziffer 10.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**a) Symptome der Intoxikation**

Die Symptome bzw. Anzeichen einer Überdosierung entsprechen den Nebenwirkungen. Diese treten dann sehr schnell und ggf. in verstärktem Umfang in Erscheinung.

Symptome bzw. Anzeichen einer Überdosierung sind:

Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper.

Es kann zu Verschiebungen des Kaliumspiegels im Sinn einer Hypokaliämie sowie zur Hyperglykämie kommen.

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

b) Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung von β -sympathikomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkungen des Reproterols können durch selektive β_1 -Adrenorezeptorenblocker (z. B. Acebutolol, Atenolol, Metipranolol, Metoprolol) antagonisiert werden; hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale Rechnung zu tragen. Dies gilt auch für sogenannte kardiöselektive β -Rezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

Vorsicht bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz. Bei diesen Patienten ist es besser, Sedativa in Form von Barbituraten oder Benzodiazepinen zu verabreichen.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Reproterol ist ein 1,3-Dimethyl-xanthinylpropyl-substituiertes Phenylethanolamin, es kann als intramolekulare Verbindung aus Orciprenalin und Theophyllin aufgefaßt werden. Reproterol ist ein direkt wirkendes β -Sympathikomimetikum mit überwiegender Wirkung auf β_2 -Rezeptoren. Eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Reproterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie soll über Effekte auf das Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst werden, daß die Bindung des β -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 Reproterol auch einen Effekt auf die quergestreifte Muskulatur (Tremor). Ferner hemmt Reproterol die Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen. Eine Steige-

rung der mukoziliären Clearance ist nachweisbar.

Die Wirkung von Reproterol 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.

Die Bronchodilatation bei obstruktiven Lungenerkrankungen tritt nach Inhalation von Reproterol nach wenigen Minuten ein. Bei der oralen Anwendung der nichtretardierten Arzneiform tritt die bronchodilatatorische Wirkung innerhalb einer Stunde ein und bleibt bis ca. 4 Stunden bestehen.

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

Die Resorption von Reproterol über die Lunge wurde aus einer intratracheal instillierten Lösung (Ratte) mit 90 % bestimmt.

13.2 Toxikologische Eigenschaften**Akute Toxizität**

Die LD_{50} für Nager (Maus und Ratte) beträgt oral 10 000 mg/kg und liegt bei intravenöser Gabe im Bereich von 140–160 mg/kg. Die LD_{50} (oral) beim Hund liegt bei 400–1000 mg/kg und nach intravenöser Applikation zwischen 160 und 240 mg/kg.

Chronische Toxizität

Bei den durchgeführten Untersuchungen traten bei Ratten bei Dosen unter 800 mg/kg/Tag (oral) über 6 Monate keine wesentlichen Organveränderungen auf, im höheren Dosisbereich fanden sich Gewichtsabnahme und Organverkleinerung. Bei Hunden zeigten orale Dosen unter 30 mg/kg/Tag über 6 Monate keinen Einfluß auf Gewicht und klinisch-chemische Laborbefunde, bei 300 mg/kg/Tag stiegen die Blutfettsäuren und sank das Körpergewicht.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Für Reproterol liegen negative Ergebnisse aus In-vivo- und In-vitro-Mutagenitätsstudien vor. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Reproterol wurden an Ratten durchgeführt. Hierbei kam es unter sehr hohen Dosen, wie auch bei anderen β -Sympathikomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums, deren Ausbildung nach dem jetzigen Kenntnisstand keine Bedeutung für den Menschen besitzt.

Reproduktionstoxikologie

Bei reproduktionstoxikologischen Studien lag der NOEL nach i.v. Gabe von Reproterol bei der Ratte bei 30 mg/kg und beim Kaninchen bei 7,5 mg/kg. In höheren getesteten Dosen zeigten sich embryotoxische Wirkungen (Resorptionen, retardierte Gesamtentwicklung). Hinweise auf ein teratogenes Potential gab es nicht.

Für den Menschen liegen über eine Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von β -Sympathikomimetika bei der Mutter beschrieben worden.

13.3 Pharmakokinetik

Reproterol wird beim Menschen nach i.v. Gabe zu ca. 65 % innerhalb von 10 Stunden renal eliminiert. Dabei entsteht praktisch nur ein einziger Metabolit, ein pharmakologisch unwirksames Tetrahydroisochinolin-Derivat. Die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen liegt bei 1–1,5 Stunden. Die Proteinbindung im Plasma beträgt ca. 70 % (Ratte).

13.4 Bioverfügbarkeit

Entfällt bei i.v. Gabe.

14. Sonstige Hinweise**Zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**

Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen bekannt sind, sollte Bronchospasmin Injektionslösung in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels, sowie während der Stillperiode nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden. Die Risiken einer unzureichenden Behandlung sollten jedoch angemessen berücksichtigt werden. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff Reproterol plazentagängig ist. Am Ende der Schwangerschaft ist bei Reproterol-Behandlung ein wehenhemmender Effekt nicht ausgeschlossen. Zum Übergang in die Muttermilch und zur Anwendung in der Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor.

Insgesamt sollte während Schwangerschaft und Stillzeit die inhalative Applikation bevorzugte Anwendung finden.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, insbesondere bei höherer Dosierung, das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

15. Dauer der Haltbarkeit

Bronchospasmin Injektionslösung, Injektionslösung ist 5 Jahre haltbar.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packung mit 5 Ampullen (1 Ampulle enthält 1 ml Injektionslösung) **[N1]**
Klinikpackungen

18. Stand der Information

Januar 2002

**19. Name oder Firma und Anschrift
des pharmazeutischen
Unternehmers**

VIATRIS GmbH & Co. KG
Weismüllerstr. 45
60314 Frankfurt
Telefon: (0 69) 40 01-01
Telefax: (0 69) 40 01-23 40

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf