

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Partusisten® intrapartal
25 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fenoterolhydrobromid

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 25 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dystokien in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode (z. B. spontan bzw. durch Vorliegen eines Geburtshindernisses oder durch Überstimulierung mit Wehen auslösenden Arzneimitteln entstandene Hyperaktivität des Uterus bis hin zum Tetanus uteri). Intrauterine Asphyxie (z. B. Dezelerationen bzw. beginnende bis mittelgradige Azidose). Geburtshilfliche Notfälle (z. B. Nabelschnurvorfälle, drohende Uterusruptur). Zur Uterusrelaxation bei akuten Indikationen wie z. B. bei Sectio.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Partusisten intrapartal 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 intrapartal sollte so bald wie möglich 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).

Dosierung

Eine Ampulle Partusisten intrapartal (25 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid) wird mit 4 ml geeigneter Trägerlösung (siehe unten) unmittelbar vor dem Gebrauch in einer Spritze aufgezogen.

1 ml dieser gebrauchsfertigen Injektionslösung enthält 5 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid.

Art der Anwendung

Diese Lösung wird in der Regel über 2-3 min intravenös injiziert (2 ml/min entsprechen 10 Mikrogramm/min).

Bei fehlender oder unzureichender Wirkung kann die Einzeldosis noch einmal wiederholt werden.

Anschließend ist eine kurzfristige, kontinuierliche Infusion mit bis zu 4 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid pro Minute möglich.

Trägerlösungen

Folgende Trägerlösungen wurden geprüft und können zum Herstellen der gebrauchsfertigen Injektionslösung verwendet werden: Glukoselösung 5 %, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung, Xylitlösung 5 %, Xylitlösung 10 %.

Folgende Trägerlösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen nicht verwendet werden: Jonosteril® Bas, Plasmasteril®, Plasmasteril® mit Elektrolyten, Sterofundin®, Tutofusin® B.

Weitere Trägerlösungen wurden hinsichtlich Kompatibilität nicht geprüft und sollen deshalb nicht verwendet werden.

Die intravenöse Injektion von Partusisten intrapartal sollte möglichst in Seitenlage der Patientin erfolgen, nach Erhebung eines EKG-Befundes und unter Überwachung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes der Mutter, der Herzfrequenz des Ungeborenen sowie des EKGs.

Bei Patientinnen mit einer individuell gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Sympathomimetika darf Partusisten intrapartal nur unter besonders sorgfältiger Überwachung und in niedriger, dem Einzelfall angepasster Dosierung gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Partusisten intrapartal 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 kardialen Erkrankungen (besonders Tachyarrhythmie, Myokarditis, Mitralklappenvitrium)
- 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
- bei Psychosen
- bei Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)

- 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 schwerer Hyperthyreose
- bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen
- beim Vena-cava-Kompressionssyndrom
- beim Amnioninfektionssyndrom
- beim Phäochromozytom
- 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 intrapartal 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.

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

Partusisten intrapartal sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patientinnen mit:

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

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 Lungenödemem
- 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 intrapartal 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 angewendet werden.

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 berichtet wurden, 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; der Flüssigkeitshaushalt sollte überwacht werden. Die Verabreichung mit einer Spritzenpumpe (im Gegensatz zu einer intravenösen Infusion) minimiert das Risiko einer Hypervolämie. Dies trifft nur zu, falls nach der Injektion eine Infusion erfolgt. 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).

Da ein Lungenödem durch Flüssigkeitsüberladung ausgelöst werden kann, sollte die Flüssigkeitsaufnahme auf ein Minimum beschränkt werden und 2000 ml nicht überschreiten (Weiteres siehe Abschnitt 4.5).

Blutdruck und Herzfrequenz

Die intravenöse Behandlung mit Beta-Agonisten geht 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 langsamere Verabreichung 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 der intravenösen Verabreichung 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 Verabreichung 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 der Anwendung von Partusisten intrapartal zu minimieren, sollte besonders darauf geachtet werden, eine Cava-Kompression zu vermeiden, indem die Patientin während der gesamten intravenösen Behandlung in Links- oder Rechtsseitenlage gelagert wird.

Diabetes

Die Anwendung von Beta-Agonisten wird mit einem Anstieg des Blutzuckers in Verbindung 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 Behandlung 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 intrapartal begonnen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte gastrointestinale Motilität

Eine beeinträchtigte gastrointestinale Motilität und ein reduzierter Tonus des unteren Ösophagussphinkters treten in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft auf und können durch die pharmakologische Wirkung von Partusisten intrapartal verstärkt werden.

Harnretention

Wenn sich eine schwangerschaftsassozierte Harnretention verschlechtert, sollte durch geeignete Maßnahmen der ungehinderte Abfluss des Harns ermöglicht werden, z. B. durch Positionierung der Patientin in die rechte oder linke Seitenlage oder Knie-Ellenbogen-Lage.

Myotonische Dystrophie

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

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Die klinischen Zeichen einer Plazentaablösung können sich während der uterorelaxierenden Behandlung abschwächen.

Falls es im kurzen zeitlichen Abstand nach einer Behandlung mit Partusisten intrapartal 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.

Die Anwendung von Partusisten intrapartal 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 intrapartal 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

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 Herzarrhythmien 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.

Sympathomimetisch wirkende 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 intrapartal die Anwendung von Calcium- und Vitamin-D-haltigen Präparaten sowie Dihydratchlorid vermieden werden.

Verlängerung der QT-Zeit

Die gleichzeitige Gabe von Partusisten intrapartal 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 intrapartal verstärken.

Beta-Blocker

Kardioselektive β -Blocker lassen die Wirkung von Partusisten intrapartal 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 intrapartal 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 intrapartal ist indiziert bei Dystokien in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode (z. B. spontan bzw. durch Vorliegen eines Geburtshindernisses oder durch Überstimulierung mit Wehen auslösenden Arzneimitteln entstandene Hyperaktivität des Uterus bis hin zum Tetanus uteri), bei intrauteriner Asphyxie (z. B. Dezelerationen bzw. beginnende bis mittelgradige Azidose), bei geburtshilflichen Notfällen (z. B. Nabelschnurvorfall, drohende Uterusruptur) und zur Uterusrelaxation bei akuten Indikationen wie z. B. bei Sectio.

Fenoterol passiert die Plazentaschranke, zeigte aber in präklinischen Studien in klinisch relevanten Dosen keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte (siehe Abschnitte 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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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	($< 1/10.000$)
Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die häufigsten Nebenwirkungen von Partusisten intrapartal 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.

<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig:	Hypokaliämie*
Selten:	Hyperglykämie*
Häufigkeit nicht bekannt:	Hypoglykämie beim Neugeborenen, verminderte Glukosetoleranz beim Neugeborenen, metabolische Azidose bei Mutter und Neugeborenem

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig:	Angstzustände, Unruhe
Häufigkeit nicht bekannt:	psychische Alterationen, Erregungszustände
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Schwindel, Tremor
Gelegentlich:	Kopfschmerz
<i>Herzerkrankungen</i>	
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
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig:	Abnahme des diastolischen Blutdrucks*, Hypotonie* (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich:	Anstieg des systolischen Blutdrucks
Selten:	periphere Gefäßerweiterung*
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	
Gelegentlich:	Lungenödem* bei der Mutter, welches u. U. lebensbedrohend sein kann (siehe Abschnitt 4.4)
Selten:	Atemnot
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen
Häufigkeit nicht bekannt:	Verminderung der gastrointestinalen Motilität, Dyspepsie
<i>Erkrankungen der Leber und der Galle</i>	
Häufigkeit nicht bekannt:	Anstieg der Transaminasen
<i>Erkrankungen der Haut, des Unterhautzellgewebes und des Immunsystems</i>	
Häufig:	Hyperhidrosis
Häufigkeit nicht bekannt:	allergische Reaktionen, (allergische) Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt:	Rhabdomyolyse, muskuläre Schwäche, Muskelschmerz, Krämpfe
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Häufigkeit nicht bekannt:	Abnahme der Diurese, Harnverhalt, Verminderung der Motilität des oberen Harntraktes

<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>	
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 Klasseneffekte 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 sich eventuell bildenden 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 -Rezeptordichte des Myometriums bewirkt Fenoterol eine Uterusrelaxation, die in der Schwangerschaft stärker ausgeprägt ist.

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.

Nach Injektion von Partusisten intrapartal (25 Mikrogramm Fenoterolhydrobromid) beginnt der tokolytische Effekt nach 4 min und dauert über ca. 11 min an. Falls die Muttermundöffnung 6 cm überschreitet, wird die Wirkungsdauer geringfügig verkürzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei schwangeren Frauen lagen die Steady-State-Plasmakonzentrationen während einer Fenoterol-Infusion von 2 µg/min bei 674 bis 1192 pg/ml.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 40-55 %. Die Elimination von Fenoterol aus dem Plasma nach intravenöser Infusion folgt einem 3-Kompartiment-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. Beim Frühgeborenen ist die Fenoterol-Elimination gegenüber der Ausscheidung beim Erwachsenen verzögert.

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 Verabreichungsarten 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 Trägerlösungen wurden geprüft, zeigten Unverträglichkeit und dürfen zum Herstellen der gebrauchsfertigen Injektionslösung nicht verwendet werden: Jonosteril[®] Bas, Plasmasteril[®], Plasmasteril[®] mit Elektrolyten, 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

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus farblosem Glas mit je 1 ml klarem Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung
Klinikpackung mit 25 (5 x 5) Ampullen zu je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

6.6 Besondere Maßnahmen für die Zubereitung

Folgende Trägerlösungen wurden geprüft und können zum Herstellen der gebrauchsfertigen Injektionslösung verwendet werden: Glukoselösung 5 %, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung, Ringer-Lactat-Lösung, Xylitlösung 5 %, Xylitlösung 10 %.

Partusisten intrapartal ist mit der Trägerlösung erst unmittelbar vor dem Gebrauch in einer Spritze aufzuziehen. Einzelheiten zum Herstellen der gebrauchsfertigen Injektionslösung siehe Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

3362.01.00

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

02.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig