

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spiropent®
Tabletten

Wirkstoff: Clenbuterolhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Bronchospasmolytika/Antiasthmatika
(Sympathomimetika, β_2 -Adrenergika)

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil
nach Art und Menge**

1 Tablette enthält:
0,02 mg Clenbuterolhydrochlorid

3.3 Weitere Bestandteile

Povidon, Lactose, Maisstärke, Magnesiumstearat.

4. Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.

Hinweis

Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet.

Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.

5. Gegenanzeigen

Spiropent Tabletten sollen bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe nicht angewendet werden.

Spiropent Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei schwerer Hyperthyreose, tachykarden Arrhythmien und hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.

Bei Patienten mit frischem Herzinfarkt und schwerer koronarer Herzkrankheit soll die Behandlung vorsichtig mit niedriger Dosierung erfolgen.

Bei Patienten mit schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus oder Phäochromozytom sollten Spiropent Tabletten nur unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

In vorklinischen Untersuchungen wurde festgestellt, daß Clenbuterol auch bei hoher Dosierung keine keimschädigenden Eigenschaften besitzt. Trotzdem sollte das Präparat während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft nicht und danach nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen werden.

Wegen des ausgeprägten wehenhemmenden Effektes der Wirksubstanz Clenbuterol sollen Spiropent Tabletten in den letzten Tagen vor einer Geburt nur nach ärztlicher Beratung angewendet werden.

In vorklinischen Untersuchungen zeigte sich, daß Clenbuterol in die Muttermilch übertritt. Falls während der Stillzeit eine Behandlung mit Spiropent Tabletten erforderlich ist, sollte daher abgestellt werden.

6. Nebenwirkungen

Häufiger, insbesondere bei besonderer Empfindlichkeit und/oder höherer Dosierung können feinschlägiger Tremor und/oder Unruhegefühl, Kopfschmerzen und Palpitationen auftreten. Solche Begleiterscheinungen klingen bei Fortführung der Therapie im allgemeinen meist nach 1–2 Wochen ab.

In seltenen Fällen können Beeinträchtigungen beim Harnlassen, Sodbrennen sowie Blutdrucksenkungen auftreten.

In sehr seltenen Fällen können Muskelkrämpfe und allergische Reaktionen auftreten (z. B. Juckreiz, Exanthem, Purpura, Thrombopenie, Gesichtsoedem).

In Analogie zu anderen β_2 -Sympathomimetika können Tachykardie, in Einzelfällen pektanginöse Beschwerden sowie ventrikuläre Extrasystolien auftreten. Metabolische Veränderungen wie Hypokaliämie, Hyperglykämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern sind möglich.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer

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.

**7. Wechselwirkungen mit
anderen Mitteln**

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen β_2 -Sympathomimetika (neben Spiropent Tabletten), Methylxanthinen (z. B. Theophyllin), Anticholinergika (wie z. B. Atrovent® Dosier-Aerosol) und entzündungshemmenden Arzneimitteln (Kortikosteroiden) kann die Wirkung von Spiropent Tabletten erhöht werden. Wenn Spiropent Tabletten mit anderen β_2 -Sympathomimetika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (wie z. B. pirenzepinhaltige Präparate) angewendet werden, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten wie z. B. Tachykardien und Herzrhythmusstörungen.

Die Gabe von Betarezeptorenblockern hebt die Wirkung von Clenbuterol auf und kann zu schweren Bronchospasmen führen.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Therapie vermindert werden. Es sollte überprüft werden, ob eine Dosisänderung des Antidiabetikums erforderlich ist.

Bei hochdosierter Therapie mit Spiropent Tabletten kann eine Hypokaliämie auftreten. Diese kann bei gleichzeitiger Anwendung von Methylxanthinen, Kortikosteroiden, Diuretika oder Digitalisglykosiden oder bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie noch verstärkt werden.

In Analogie zu anderen β_2 -Sympathomimetika ist eine erhöhte Arrhythmiegefahr bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen nicht auszuschließen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clenbuterol und Monoaminoxidasehemmstoffen oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Clenbuterol auf das Herz-Kreislauf-System nicht ausgeschlossen werden.

8. Warnhinweise

Siehe 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren morgens und abends je 1 Tablette.

Im Verlauf einer längeren Behandlung kann die Dosis häufig auf $2 \times \frac{1}{2}$ Tablette täglich reduziert werden. Bei stärkeren Atembeschwerden kann die Behandlung an den ersten 2–3 Tagen mit bis zu 2×2 Tabletten täglich begonnen und nach Eintritt einer anhaltenden Besserung mit verringerter Dosis weitergeführt werden.

Allgemeine Hinweise

Die Tagesgesamtdosis soll bei Erwachsenen 5 Tabletten nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten läßt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

Begleitend zur Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte eine entzündungshemmende Dauertherapie durchgeführt werden.

Warnhinweis

Kommt es trotz der verordneten Behandlung zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung ihres Leidens, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie ggf. durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln neu festzulegen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmaprobleme 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_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 unzureichende 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_2 -Sympathomimetika, wie Spiropent Tabletten, von sich aus zu erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich sein.

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika wie Spiropent Tabletten 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.

11. Art und Dauer der Anwendung

Spiropent Tabletten sollten individuell dosiert und zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Empfindlich auf β_2 -Sympathomimetika reagierende Patienten benötigen in der Regel eine geringere Tagesdosis als die durchschnittlich empfohlene. Bei solchen Patienten kann auch eine einschleichende Behandlung angezeigt sein.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Je nach dem Grad einer Überdosierung können folgende — für β_2 -Sympathomimetika bekannte — Nebenwirkungen auftreten:

Gesichtsrötung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Erregung, eventuell Extrasystolen und heftiger Tremor insbesondere der Finger, aber auch am ganzen Körper.

Es kann zur Hyperglykämie kommen.

Nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei hohen Einzeldosen ist bei anderen β -Adrenergika eine dosisabhängige Senkung des Serumkaliumspiegels beobachtet worden. Bei Patienten mit einer bestehenden Hypokaliämie (z. B. durch Thiaziddiuretika oder Laxanzien) empfehlen sich entsprechende Kontrollen.

b) Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung nach β_2 -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkung von Clenbuterol Tabletten kann durch Betarezeptorenblocker 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 kardioselektive Betarezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

Bei oraler Überdosierung sollte eine Magenspülung erwogen werden, Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β_2 -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.

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

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Clenbuterol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum mit überwiegender β_2 -Selektivität.

Clenbuterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie die Relaxation der Uterusmuskulatur durch Stimulation der β_2 -Rezeptoren. Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem 3,5-Adenosinmonophosphat (c-AMP) kommt, welches seinerseits die kontraktilen Elemente der glatten Muskulatur hemmt.

Clenbuterol wirkt antiallergisch durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen. Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar.

Die β_2 -sympathomimetische Wirkung von Clenbuterol ist relativ stark bronchoselektiv, seine Wirkungen auf das Herz wie Anstieg der Herzfrequenz, Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) sind durch indirekte Folgen der vaskulären Wirkungen zu erklären.

In präklinischen Untersuchungen mit hohen Dosierungen ist für Clenbuterol, wie für andere β_2 -Sympathomimetika auch, eine Hypertrophie der quergestreiften Muskulatur beschrieben worden. Der Wirkungsmechanismus für diesen Effekt ist noch nicht geklärt. Eine über die β -Rezeptoren der Myozyten vermittelte Reduktion des Proteinabbaus wird diskutiert. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar.

Die Resorption von Clenbuterol erfolgt nach oraler Gabe rasch und vollständig. Die Invasionshalbwertszeit beträgt ca. 60 Minuten. Nach einmaliger oraler Gabe wird die maximale Plasmakonzentration nach 120–180 Minuten erreicht. Die bronchospasmolytische Wirkung von Clenbuterolhydrochlorid per os beginnt nach 5–20 Minuten. Die Wirkdauer beträgt bis zu 14 Stunden.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier 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, Hund und Affe) durchgeführt. Bei extrem hohen Dosierungen (toxische Dosen) wurden beim Hund (orale Applikation) und bei der Ratte (inhalative Applikation) Herzmuskelnkrosen nachgewiesen.

c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

Ausreichende Mutagenitätsuntersuchungen in vivo und in vitro verliefen negativ.

d) Reproduktionstoxikologie

In Fertilitätsstudien an Ratten mit oraler Gabe war eine Beeinflussung der Fertilität selbst nach der höchsten Dosis von 50 mg/kg/Tag nicht zu erkennen.

Bei Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen in Dosierungen bis zu 1 mg/kg Körpergewicht bzw. 0,3 mg/kg Körpergewicht p.o. und 0,078 mg/kg Körpergewicht bzw. 0,3 mg/kg Körpergewicht bei Inhalation ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes oder sonstiges embryotoxisches Potential von Clenbuterol.

Aus Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität an Ratten mit oraler Gabe ergibt sich eine Grenzdosis für fetotoxische Effekte, die unterhalb der niedrigsten geprüften Dosis von 1 mg/kg liegt. Während bei dieser Dosierung verminderte Geburtsgewichte gefunden wurden, trat bei höheren Dosen eine erhöhte prä- und postnatale Mortalität der Nachkommen auf. Bei niedrigen Dosen, die denen der therapeutischen Anwendung entsprechen, sind solche Effekte nicht zu erwarten.

e) Lokale Verträglichkeit

Untersuchungen zur Hautverträglichkeit an Kaninchen und ein Hautsensibilisierungsversuch an Meerschweinchen ergaben keine Hinweise auf ein hautreizendes bzw. allergenes Potential.

Nach topischer Applikation in den Bindehautsack von Kaninchen wurde eine milde, vorübergehende Irritation beobachtet. Toxizitätsstudien mit inhalativer Verabreichung an Ratte und Hund ergaben eine gute lokale Verträglichkeit im Respirationstrakt.

13.3 Pharmakokinetik und

13.4 Bioverfügbarkeit

Clenbuterol wird überwiegend in unveränderter Form mit dem Urin (87 % innerhalb von 168 Stunden nach der letzten Dosis) ausgeschieden. Die Elimination aus dem Plasma ist biphasisch, mit einer raschen

(Halbwertszeit 60 Minuten) und einer langsamen Eliminationsphase (Halbwertszeit 34 Stunden).

Bei konstanter Dosierung wird nach vier Behandlungstagen ein Steady state der Plasmakonzentrationen erreicht. Bei höherer, initialer Dosierung wird der entsprechende Plasmaspiegel früher erreicht. Die Kinetik ist dosislinear, so daß unkalkulierbare Kumulationseffekte auszuschließen sind.

Clenbuterol passiert die Plazentaschranke bei Mensch und Tier. Bei Untersuchungen unmittelbar nach der Geburt wurden im Rahmen von klinischen Prüfungen als Tokolytikum im kindlichen Plasma 67 % der Konzentration der im mütterlichen Plasma vorliegenden Konzentration gemessen.

In der Muttermilch wird Clenbuterol auf etwa das Doppelte der mütterlichen Plasmakonzentration angereichert (Tier).

Die Bioverfügbarkeit der oralen und inhalativen Darreichungsformen liegt bei 100 % (Tier).

14. Sonstige Hinweise

Siehe 5. Gegenanzeigen.

Siehe 6. Nebenwirkungen.

Siehe 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben.

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für Spiropent Tabletten 5 Jahre.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Spiropent Tabletten

Originalpackung mit 20 Stück N 1

Originalpackung mit 50 Stück N 2

Originalpackung mit 100 Stück N 3

Klinikpackung mit 500 (10 x 50) Tabletten

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

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf