

Fachinformation **(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)**

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aerodur® Turbohaler®

0,5 mg, Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Einzeldosis enthält 0,5 mg Terbutalinsulfat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Einzeldosis enthält ungefähr 0,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Inhalation

Ein weißer Inhalator, bestehend aus einem blauen Dosierrad, einer integrierten Dosisanzeige und einer weißen Schutzkappe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung wird durch den Arzt dem Einzelfall angepasst.

Aerodur Turbohaler sollte nach Bedarf und nicht regelmäßig angewendet werden.

Für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren gelten folgende Empfehlungen:

Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis mit 0,5 mg Terbutalinsulfat (Ph.Eur.) (entspr. 1 Hub) inhaliert.

Zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt wird 1 Hub, wenn möglich 10 - 15 Minuten vorher, inhaliert.

Bei einem akuten Anfall von Luftnot führt in den meisten Fällen bereits das einmalige Inhalieren zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot 15 Minuten nach Inhalation des ersten Hubes nicht spürbar gebessert haben, kann ein weiterer Hub genommen 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.

Die Gesamttagesdosis soll 12 Hübe bei Erwachsenen und bei Kindern unter 12 Jahren 8 Hübe 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.

Spezielle Therapiehinweise bei Bronchialasthma:

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen.

Aerodur Turbohaler sollte nur Patienten verschrieben werden, bei denen für die Symptomkontrolle eine nicht mehr als zweimalige Anwendung pro Woche erforderlich ist.

Bei Bronchialasthma sollte die Therapie unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung nicht allein durch Aerodur Turbohaler erfolgen, sondern durch die Gabe von entzündungshemmend wirkenden Substanzen (z. B. Kortikoiden) ergänzt werden.

Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Patienten sollten die Anwendungsfrequenz von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika wie Aerodur Turbohaler ohne ärztliche Anweisung nicht erhöhen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden kann lebensbedrohlich sein, deshalb muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen 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.

Kinder sollten Aerodur Turbohaler nur unter Aufsicht eines Erwachsenen nach Vorschrift des Arztes anwenden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

Anwendungshinweise:

Vorbereitung des neuen Aerodur Turbohaler-Inhalators

Bevor ein **neuer** Aerodur Turbohaler-Inhalator **erstmalig** angewendet wird, muss er wie folgt für die Anwendung vorbereitet werden:

- Schutzkappe abschrauben und abnehmen. Beim Abschrauben ist ein ratterndes Geräusch hörbar.
- Aerodur Turbohaler-Inhalator aufrecht halten. Das blaue Dosierrad zeigt nach unten.
- Blaues Dosierrad zunächst bis zum Anschlag in eine Richtung und dann bis zum Anschlag in die andere Richtung drehen (in welche Richtung zuerst gedreht wird, ist nicht entscheidend).
- Es sollte ein **Klickgeräusch** zu hören sein.
- Vorgang wiederholen: das blaue Dosierrad erneut in beide Richtungen drehen.
- Der Aerodur Turbohaler-Inhalator ist jetzt gebrauchsfertig.

Wie der Inhalator anzuwenden ist

Die nachfolgenden Anweisungen sind jedes Mal zu befolgen, wenn inhaliert werden muss.



1. Schutzkappe abschrauben und abnehmen. Beim Abschrauben ist ein ratterndes Geräusch hörbar.
2. Aerodur Turbohaler-Inhalator aufrecht halten. Das blaue Dosierrad zeigt nach unten.
3. Das Mundstück nicht festhalten, wenn der Turbohaler geladen wird. Um den Turbohaler mit einer Dosis zu füllen, blaues Dosierrad bis zum Anschlag in eine Richtung drehen. Dann bis zum Anschlag in die andere Richtung drehen (es ist nicht entscheidend, in welche Richtung zuerst gedreht wird). Es sollte ein **Klickgeräusch** zu hören sein. Der Turbohaler ist jetzt geladen und zum Gebrauch bereit. Den Turbohaler nur dann laden, wenn er tatsächlich angewendet werden muss.



4. Turbohaler etwas vom Mund weghalten. Sanft ausatmen (so weit, wie es angenehm ist). Nicht durch den Turbohaler ausatmen.
5. Das Mundstück sanft zwischen die Zähne platzieren und mit den Lippen umschließen. So tief und kräftig wie möglich durch den Mund einatmen. Nicht auf dem Mundstück kauen oder beißen.



6. Turbohaler vom Mund absetzen. Sanft ausatmen. Die inhalierte Substanzmenge ist sehr gering. Das bedeutet, dass das Arzneimittel bei der Anwendung möglicherweise nicht zu schmecken ist. Wenn die Anweisungen befolgt wurden, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Dosis inhaliert wurde und dass der Wirkstoff in die Lunge gelangt ist.
7. Falls eine zweite Inhalation verordnet wurde, sind die Schritte 2 - 6 zu wiederholen.
8. Schutzkappe nach Gebrauch wieder fest aufschrauben.
9. Wenn möglich, nach jeder Anwendung den Mund mit Wasser ausspülen, um jeglichen zurückgebliebenen Wirkstoff im Mund zu entfernen.

Wie bei allen Inhalatoren sollten die Betreuungspersonen sicherstellen, dass Kinder, denen Aerodur Turbohaler verschrieben wurde, die korrekte, oben beschriebene Inhalationstechnik anwenden.

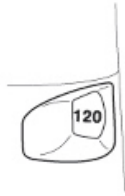
Nicht das Mundstück entfernen. Das Mundstück ist mit dem Turbohaler fest verbunden und darf nicht abgenommen werden. Das Mundstück lässt sich drehen. Es sollte aber nicht unnötigerweise gedreht werden. Den Turbohaler nicht verwenden, wenn er beschädigt wurde oder wenn sich das Mundstück vom Turbohaler gelöst hat.

Reinigung des Turbohalers

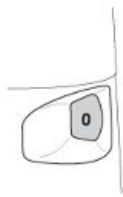
Die Außenseite des Mundstücks einmal pro Woche mit einem trockenen Tuch reinigen. Kein Wasser oder andere Flüssigkeiten verwenden.

Wann muss ein neuer Turbohaler verwendet werden?

Die Dosisanzeige zeigt an, wie viele Dosen (Inhalationen) noch in dem Turbohaler vorhanden sind, ausgehend von 120 Dosen, wenn das Gerät voll ist.



- Die Dosisanzeige ist in Abständen von jeweils 10 Dosen gekennzeichnet. Sie zeigt daher nicht jede Dosis an. Wenn erstmalig ein rotes Zeichen am Rand des Anzeigefensters erscheint, sind noch ungefähr 20 Dosen übrig. Die letzten 10 Dosen erscheinen auf rotem Hintergrund. Wenn die „0“ auf dem roten Hintergrund die Mitte des Anzeigefensters erreicht hat, muss mit der Verwendung eines neuen Turbohalers begonnen werden.



Hinweise:

- Das Dosierrad lässt sich noch immer drehen und „**klickt**“, auch wenn Ihr Turbohaler leer ist.
- Das Geräusch, das zu hören ist, wenn der Inhalator geschüttelt wird, wird durch das Trockenmittel und nicht durch das Arzneimittel verursacht. Dieses Geräusch gibt daher keine Auskunft darüber, wie viel Arzneimittel noch im Turbohaler vorhanden ist.
- Auch wenn das Dosierrad des Aerodur Turbohaler-Inhalators vor der Anwendung versehentlich mehrfach betätigt wurde, wird nur eine Dosis abgegeben. Die Dosisanzeige erfasst jedoch alle geladenen Dosen.

4.3 Gegenanzeigen

Aerodur Turbohaler darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Terbutalin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hyperthyreose/Thyreotoxikose,
- Tachykardie,
- idiopathischer hypertropher subvalvulärer Aortenstenose,
- Phäochromozytom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit

- frischem Herzinfarkt,
- unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage,

- Myokarditis,
- WPW-Syndrom,
- Mitralvitium,
- Hypokaliämie,
- Arteriosklerose,
- Hypertonie,
- Aneurysmen,
- tachykarden Herzrhythmusstörungen,
- schwerer KHK.

Unter der Gabe von Sympathomimetika, einschließlich Terbutalinsulfat, können kardiovaskuläre Wirkungen beobachtet werden. Nach der Markteinführung erhobene sowie in der Literatur veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass im Zusammenhang mit Beta-Agonisten in seltenen Fällen eine Myokardischämie auftritt. Patienten mit einer schweren kardialen Grunderkrankung (z. B. ischämische Herzkrankheit, Rhythmusstörungen oder schwere Herzinsuffizienz), die Aerodur Turbohaler anwenden, sollten angewiesen werden, sich bei Schmerzen in der Brust oder anderen Symptomen einer sich verschlechternden Herzerkrankung an einen Arzt zu wenden. Die Bewertung von Symptomen wie Dyspnoe und Schmerzen in der Brust sollte mit Sorgfalt erfolgen, da diese entweder eine respiratorische oder eine kardiale Ursache haben können.

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

Eine Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika kann möglicherweise zu einer schweren Hypokaliämie führen. Das damit verbundene Risiko wird durch eine Hypoxie erhöht, daher ist bei akutem schwerem Asthma besondere Vorsicht erforderlich.

Hypokaliämische Wirkungen können durch Begleitbehandlungen erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5). In solchen Fällen wird eine Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Aufgrund der hyperglykämischen Effekte von Beta-2-Agonisten werden bei Diabetikern zu Beginn der Therapie zusätzliche Blutzuckerkontrollen empfohlen.

Wichtiger Hinweis für die Weitergabe an den Patienten:

Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosis beim akuten Anfall, aber auch der Tagesdosis, kann gefährlich sein wegen der Wirkungen auf das Herz (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg) in Verbindung mit Veränderungen der Salzkonzentrationen in Körperflüssigkeiten (Elektrolytverschiebungen) und muss deshalb vermieden werden.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen und Todesfälle bei der Behandlung des Asthma bronchiale mit Beta-2-Sympathomimetika zur Inhalation berichtet worden, ohne dass die ursächlichen Zusammenhänge bisher hinreichend geklärt werden konnten.

Patienten, denen eine regelmäßige entzündungshemmende Therapie verschrieben wird, sollten darauf hingewiesen werden, ihre entzündungshemmenden Arzneimittel auch dann weiter einzunehmen, wenn die Symptome nachlassen und sie Aerodur Turbohaler nicht benötigen.

Wenn ein zuvor wirksames Dosierungsschema nicht mehr die gleiche Linderung der Symptome bewirkt, sollte der Patient so schnell wie möglich ärztlichen Rat einholen, da dies ein Zeichen für eine Verschlechterung des Asthmas sein könnte und eine Neubewertung der Therapie erfordert.

Die übermäßige Anwendung von kurz wirksamen Beta-Agonisten kann das Fortschreiten der Grunderkrankung verschleiern und zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle beitragen, was zu einem erhöhten Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen und Mortalität führt.

Patienten, die mehr als zweimal pro Woche zusätzliches Terbutalin „ nach Bedarf“ einnehmen, sollten hinsichtlich einer angemessenen Behandlungsanpassung erneut untersucht werden, da bei diesen Patienten das Risiko einer Überdosierung von Terbutalin besteht.

Bei jeder Inhalation setzt sich ein Anteil der über das Mundstück abgegebenen Dosis in der Mundhöhle ab. Um eine unnötige systemische Exposition mit Terbutalin zu minimieren, sollte dem Patienten geraten werden, den Mund nach jeder Anwendung, sofern möglich, mit Wasser auszuspülen.

Die Anwendung des Arzneimittels Aerodur Turbohaler kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Durch eine Anwendung von Aerodur Turbohaler als Dopingmittel können schwerwiegende Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden.

Aerodur Turbohaler enthält Lactose-Monohydrat (< 1 mg/Inhalation). Diese Menge verursacht normalerweise keine Probleme bei Personen mit einer Lactoseunverträglichkeit. Die Lactose enthält möglicherweise geringe Mengen Milchproteine. Bei Patienten mit einer

Unverträglichkeit gegen Milchproteine kann diese geringe Menge eine allergische Reaktion hervorrufen. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Aerodur Turbohaler nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Aerodur Turbohaler mit anderen betasympathomimetisch wirkenden Substanzen oder Methylxanthinen (z. B. Theophyllin) kann die antiobstruktive Wirkung verstärken, es muss aber auch mit einer Zunahme unerwünschter Wirkungen, z. B. Herzrhythmusstörungen, gerechnet werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann unter systemischer Gabe vermindert werden. Es soll überprüft werden, ob eine Dosisänderung des Antidiabetikums erforderlich ist.

Betarezeptorenblocker (einschließlich Augentropfen) können die Wirkung von Aerodur Turbohaler aufheben, sind aber bei Asthma kontraindiziert, weil sie einen Bronchospasmus auslösen können.

Die gleichzeitige Gabe von Aerodur Turbohaler und Digitalisglykosiden, Chinidin oder anderen Antiarrhythmika kann zu Herzrhythmusstörungen führen. Auch L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin oder Alkohol können die kardialen und kreislaufregulatorischen sympathomimetischen Effekte von Aerodur Turbohaler verstärken.

Wegen der hypokaliämischen Wirkung von Beta-2-Agonisten sollte die gleichzeitige Anwendung von Aerodur Turbohaler mit Substanzen, die den Serumkaliumspiegel senken, mit Vorsicht erfolgen. Dies gilt z. B. für Diuretika, Methylxanthine und Kortikosteroide. Es wird empfohlen, in solchen Situationen den Serumkaliumspiegel zu bestimmen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Aerodur Turbohaler und Monoaminoxidasehemmstoffen oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Aerodur Turbohaler auf das Herz-Kreislauf-System auslösen (schwere Kopfschmerzen, Blutdruckkrisen, Arrhythmien bis hin zu Todesfällen).

Eine erhöhte Arrhythmiegefahr besteht bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen. Deshalb sollten diese mit Vorsicht zusammen mit Beta-2-Agonisten angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Aerodur Turbohaler in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor. Obwohl nach Anwendung in den letzten beiden Schwangerschaftsdritteln keine fruchtschädigenden Wirkungen bekannt geworden sind, sollte

Aerodur Turbohaler aus grundsätzlichen Überlegungen während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt angewendet werden.

Da eine wehenhemmende Wirkung von Aerodur Turbohaler bei inhalativer Aufnahme nicht völlig ausgeschlossen werden kann, sollte die Anwendung kurz vor der Geburt nicht mehr erfolgen.

Eine vorübergehende Hypoglykämie wurde bei Frühgeborenen, deren Mütter mit Beta-2-Agonisten behandelt wurden, beobachtet.

Aerodur Turbohaler geht in die Muttermilch über, daher sollte eine Behandlung stillender Frauen nur nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch dieses Arzneimittels die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt besonders bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol, Beruhigungs- oder Schlafmitteln.

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 ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die meisten der beobachteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen entsprechen den für sympathomimetische Amine charakteristischen Nebenwirkungen.

Störungen des Herz-Kreislauf-Systems:

Häufig	Tachykardie, Palpitationen
Selten	pektanginöse Beschwerden, Herzrhythmusstörungen wie z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen
Nicht bekannt	Myokardischämie

Störungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes:

Häufig	tonische Muskelkrämpfe
--------	------------------------

Störungen des Nervensystems:

Sehr häufig	Tremor, Kopfschmerzen
-------------	-----------------------

Störungen des Verdauungstraktes:

Selten	Übelkeit
--------	----------

Sehr selten Irritationen von Mund und Hals, Sodbrennen

Psychische Störungen:

Selten Schlafstörungen und Verhaltensstörungen wie Unruhe, Hyperaktivität und Rastlosigkeit

Sehr selten atypische Psychosen bei Kindern

Störungen im Bereich der Atemwege, des Thorax und des Brustraums:

Selten Bronchospasmus

Störungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Selten Urtikaria und Exantheme

Störungen des Immunsystems:

Sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Quincke-Ödem, Blutdruckabfall)

Störungen der Niere und der Harnwege:

Sehr selten Miktionsstörungen

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen:

Häufig Hypokaliämie

Nicht bekannt metabolische Veränderungen wie Hyperglykämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern

Beschwerden wie Übelkeit, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Unruhegefühl und Muskelkrämpfe nehmen bei Fortführung der Therapie nach 1 - 2 Wochen meistens wieder ab.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gegen Ende der Lebensdauer des Turbhalers besteht das Risiko einer progressiven Ansammlung des Pulvers im Bereich des Turbhaler-Mundstücks. Dieses könnte durch einen Fall (z. B. von einem Tisch) freigesetzt werden. Um die unnötige systemische Exposition von Terbutalin zu minimieren, sollte dem Patienten geraten werden, nach Möglichkeit den Mund nach jeder Anwendung mit Wasser auszuspülen.

Symptome der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung treten die bereits bekannten Nebenwirkungen sehr schnell und ggf. in verstärktem Umfang in Erscheinung.

Typische Symptome sind: Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Angstzustände, tonische Muskelkrämpfe, Schlafstörungen, systolische Blutdrucksteigerung, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper.

Ein Blutdruckabfall kann auftreten.

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

Laborbefunde

Hyperglykämie und Laktatazidose können auftreten. Beta-2-Agonisten können aufgrund einer Umverteilung des Kaliums eine Hypokaliämie verursachen.

Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung nach betasympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Nachfolgend ist eine Reihe zu empfehlender Maßnahmen angeführt:

- Insbesondere bei oraler Überdosierung sollte eine Magenspülung erwogen werden, Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des Betamimetikums günstig beeinflussen.
- Die kardialen Symptome können mit einem selektiven Betablocker behandelt werden, jedoch beinhaltet dies bei Asthmatikern das Risiko der Auslösung eines Bronchialmuskelkrampfes.
- Zur Überwachung der Arrhythmien ist EKG-Monitoring angezeigt.
- In schweren Fällen ist eine Überwachung des Blutzuckerspiegels, der Elektrolyte (z. B. Serumkaliumkonzentration) und des Säure-Basen-Status ratsam. Bei ausgeprägtem Blutdruckabfall sollte ein Plasmaexpander gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: inhalative Sympathomimetika, Terbutalin

ATC-Code: R03A C03

Das 3,5-Dihydroxyphenyl-Derivat Terbutalin ist ein direkt wirkendes Betasympathomimetikum mit vorwiegender Beta-2-Selektivität; eine Stimulation der Beta-1-Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Terbutalin verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur. Terbutalin hemmt auch die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen.

Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar, wobei der Wirkmechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist.

Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatzyklase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt.

Einfluss auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zuckern (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 betasympathomimetische Wirkung von Terbutalin ist relativ stark bronchoselektiv, aber seine Wirkungen auf das Herz - wie Anstieg der Herzfrequenz, Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) - sind durch direkte Wirkung auf Beta-1-Rezeptoren zu erklären.

Nach Inhalation von Terbutalin tritt die bronchodilatatorische Wirkung nach wenigen Minuten ein.

Nach langzeitiger Anwendung von Terbutalin kann ein Verlust der Wirksamkeit eintreten (Toleranzentwicklung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von Terbutalin aus dem Gastrointestinaltrakt ist unvollständig und beträgt etwa 50 %. Der „first pass“-Effekt in der Darmwand und Leber (Sulfatierung, Glukuronidierung) ist hoch und liegt bei 70 - 80 %. Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Vergleich zur i.v.-Applikation bei 10 - 15 %.

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach ca. 2 Stunden erreicht und betragen 2 - 5 ng/ml, wobei oftmals 2 Peaks erscheinen. Der erste Peak tritt zwischen der 1. und 2. Stunde, der zweite Peak zwischen der 3. und 4. Stunde auf. Die Einnahme zu oder nach den Mahlzeiten reduziert die Peaks um etwa 40 %.

Die Wirkungsdauer beträgt ca. 4 - 6 Stunden, bei retardierten Präparaten bis zu 12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 3 - 4 Stunden.

Wirkungseintritt nach Inhalation: Innerhalb 5 Minuten, maximaler Effekt nach ca. 30 Minuten. Die Wirkdauer beträgt bis zu etwa 6 Stunden. Ein hoher Anteil der inhalierten Substanz wird mit dem Speichel verschluckt und so über den Gastrointestinaltrakt systemisch wirksam.

Die Plasmaproteinbindung ist gering und liegt bei 25 %. Eine Affinität gegenüber Erythrozyten ist beobachtet worden.

Nach oraler Applikation werden ca. 40 % der Dosis über die Niere - vorzugsweise als Sulfatkonjugat - und 10 % als unverändertes Terbutalin ausgeschieden, etwa 1 % wird biliär eliminiert; ungefähr 50 - 60 % werden in unveränderter Form mit den Fäzes ausgeschieden.

Terbutalin ist gegenüber inaktivierenden Enzymen wie COMT (Catechol-O-Methyltransferase) und MAO (Monoaminoxidase) resistent.

Bioverfügbarkeit

Nach Inhalation mittels Turbohaler beträgt die absolute Bioverfügbarkeit in der Lunge ungefähr 16 % der abgegebenen Dosis bei normalem Inspirationsfluss. Nach Anwendung einer Einmaldosis von 1,5 mg (3 Inhalationen à 0,5 mg) wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 12 nmol/l Terbutalin ca. 1,3 Stunden (t_{max}) nach Anwendung erreicht. Die Fläche unter der Plasma-Konzentration-Zeit-Kurve (AUC_{inf}) betrug 96,6 nmol*h/l und die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ungefähr 12 Stunden. Terbutalin wird hauptsächlich durch Konjugation mit Schwefelsäure metabolisiert und als Sulfatkonjugat ausgeschieden. Es entsteht kein aktiver Metabolit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

In Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies wurden für Terbutalin folgende LD_{50} -Werte ermittelt:

Tierart	Verabreichungsart	LD_{50} mg/kg (Vertrauensbereich 95 %)
Maus	i.v.	56
	s.c.	295 (263 - 330)
	i.p.	263 (223 - 310)
	p.o.	3000 (2700 - 3400)
Ratte	i.v.	74
Kaninchen	i.v.	65

Nähere Angaben zur Symptomatik und Behandlung:

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

Aus Langzeituntersuchungen an Maus, Ratte und Affe ergaben sich keine Hinweise auf toxische Effekte.

Reproduktionstoxizität

Terbutalin passiert die Plazenta und erreicht, während der Geburt appliziert, im fetalen Blut bis zu 55 % der maternalen Konzentration.

Unter Terbutalingabe kann es zu maternaler und fetaler Tachykardie kommen. Es kann zu einer Blutdruckerniedrigung bei der Mutter kommen, insbesondere bei Frauen mit Blutungen. Wie alle Betamimetika kann Terbutalin zu einer Hyperglykämie der Mutter mit folgendem Anstieg der Insulinkonzentration führen. In diesem Fall kann es zu einer neonatalen Hypoglykämie des Kindes kommen.

Terbutalin geht in die Muttermilch über. Milch/Plasma-Konzentrationen betrugen 1,4 - 2,9. Es wurden keine Symptome einer betaadrenergen Wirkung bei 4 exponierten Säuglingen beobachtet. Langzeituntersuchungen liegen nicht vor.

Im Tierversuch an Maus und Ratte ergaben sich keine Hinweise auf teratogene oder andere embryotoxische Wirkungen von Terbutalin.

Kanzerogenität

Unter Langzeitgabe von sehr hohen Dosen an Ratten und Mäuse kommt es - wie auch bei anderen Betasympathomimetika - zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen und Leiomyosarkomen in Mesovarium und Uterus. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

Mutagenität

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält möglicherweise Milchproteine)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Aerodur Turbohaler beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Wirkstoff ist feuchtigkeitsempfindlich; daher das Gerät stets nach Benutzung mit der Schutzkappe verschlossen halten.

Nicht über 30 ° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aerodur Turbohaler ist ein atemzuggesteuerter Mehrfachdosen-Pulverinhalator.

Der Pulverinhalator besteht aus Kunststoffteilen.

Packungsgrößen:

1 Pulverinhalator (enthält mindestens 120 Einzeldosen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH

Friesenweg 26

22763 Hamburg

Produktanfragen: 0800 22 88 660

E-Mail: azinfo@astrazeneca.com

www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

13662.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22.12.1989/24.06.2004

10. Stand der Information

Februar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig