

**BERODUAL®****BROMHIDRATO DE FENOTEROL****BROMURO DE IPRATROPIO****Broncodilatador ( $\beta_2$  adrenérgico + Anticolinérgico)****Composición****BERODUAL®** Solución para inhalar

Cada 1 ml (20 gotas) de solución para inhalar contiene:

Bromuro de ipratropio 0,261 mg

Bromhidrato de fenoterol 0,500 mg

Excipientes: cloruro de benzalconio, edetato disódico dihidratado, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, agua purificada.

**BERODUAL® HFA** Solución en aerosol para inhalaciónCada dosis de **BERODUAL HFA** solución en aerosol para inhalación contiene:

Bromhidrato de fenoterol 0,05 mg.

Bromuro de ipratropio monohidrato 0,021 mg.

(equivalente a 0,02 mg de bromuro de ipratropio anhidro)

Propelente: 1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)

Otros excipientes: ácido cítrico anhidro, agua purificada y etanol absoluto

**Indicaciones****BERODUAL** está indicado en:

- Tratamiento sintomático de la crisis asmática
- Tratamiento de mantención del broncoespasmo reversible de la enfermedad asmática y de la bronquitis crónica obstructiva
- Tratamiento preventivo del asma inducido por esfuerzo
- Para usar con ventilador mecánico o nebulizador eléctrico (indicación sólo para Berodual solución para inhalar)

**BERODUAL® solución para inhalar****Dosis y administración**

El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, p. ej., en el ámbito hospitalario. Puede recomendarse la modalidad de tratamiento en el hogar en aquellos casos en que una dosis baja de un broncodilatador beta agonista de acción rápida como Berodual solución en aerosol para inhalación no haya sido suficiente para brindar alivio, tras la consulta con un médico con experiencia en el tema. Esta modalidad también puede recomendarse en aquellos pacientes que necesitan un tratamiento de nebulización por otras razones, p. ej., para el manejo de dificultades relacionadas con la solución en aerosol para inhalación o bien en los casos de pacientes con experiencia que requieren dosis más altas.

El tratamiento con la solución para inhalar siempre debe iniciarse con la dosis recomendada más baja. La posología debe adaptarse a los requerimientos individuales de cada paciente, y ajustarse en función de la severidad del episodio agudo. Debe suspenderse la administración una vez logrado un alivio suficiente de los síntomas

Se recomiendan las siguientes dosis [11]:

**Adultos (incluye pacientes de edad avanzada) y adolescentes  $\geq$  12 años:**

Episodios agudos de broncoespasmo

Dependiendo de la severidad del episodio agudo, se pueden usar dosis que vayan desde 261 mcg bromuro de ipratropio/500 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir, 1 ml= 20 gotas) y 625.5 mcg bromuro de ipratropio/1250 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir, 2.5ml=50 gotas). En casos severos excepcionales, se pueden usar dosis de hasta 1044 mcg bromuro de ipratropio/2000 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir, 4 ml = 80 gotas).

**Niños de 6 a 12 años:**

Crisis asmáticas

Dependiendo de la severidad del episodio agudo y rangos de dosis por edad entre 130.5 mcg bromuro de ipratropio/250 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir, 0.5 ml= 10 gotas) y 522 mcg bromuro de ipratropio/1000 mcg hidrobromuro de fenoterol (es decir, 2 ml = 40 gotas) pueden ser utilizados.

**Niños < 6 años (menos de 22 kg de peso corporal):**

Dado que existe información insuficiente en este grupo etario, se recomienda la siguiente dosis, solo bajo supervisión médica:

Alrededor de 26,1 mcg de bromuro de ipratropio y 50 mcg de bromhidrato de fenoterol (es decir, 0,1 ml = 2 gotas) por kilogramo de peso corporal y hasta un máximo de 0,5 ml (=10 gotas)

**Modo de empleo**

La solución para inhalar está destinada solo a la inhalación con nebulizadores adecuados y no debe ser administrada por vía oral.

La dosis recomendada debe diluirse en solución fisiológica hasta un volumen final de 3 a 4 ml para luego nebulizar e inhalar hasta que se logre un grado suficiente de alivio de los síntomas

**BERODUAL**<sup>®</sup> solución para inhalar, sin embargo, puede no diluirse con agua destilada.

La solución debe ser diluida en el momento antes de usarla; toda solución residual diluida debe ser desechada.

La solución diluida se debe inhalar en seguida después de prepararla.

La duración de la inhalación puede controlarse mediante el volumen de dilución.

**BERODUAL** solución para inhalar se puede administrar utilizando varios nebulizadores disponibles comercialmente. La exposición pulmonar y sistémica al fármaco dependen del nebulizador utilizado y pueden ser más altas que las administradas con el aerosol dosificador **BERODUAL**, lo cual depende de la eficiencia del dispositivo.

Cuando se dispone de una toma de oxígeno en la pared, se debe administrar la solución con un flujo de 6 a 8 litros por minuto.

Deben seguirse las instrucciones proporcionadas por el fabricante del nebulizador para el correcto cuidado, mantenimiento y limpieza del equipo.

### **BERODUAL® HFA** solución en aerosol para inhalación

#### **Dosis y administración**

La dosificación se debe adaptar a las necesidades individuales. Se recomiendan las siguientes dosis en adultos y niños > 6 años [1]:

##### **Crisis asmáticas**

2 pulsaciones (puff) son suficientes para el alivio rápido de los síntomas, en muchos casos [13]. En casos más graves, si la respiración no ha mejorado notablemente después de 5 minutos, se pueden realizar otras dos pulsaciones (puff) [14].

Si no se consigue aliviar la crisis con 4 pulsaciones (puff), es posible que se requieran pulsaciones (puff) adicionales.

En estos casos, debe indicarse a los pacientes que deben consultar al médico o concurrir al hospital más cercano, inmediatamente.

**Tratamiento intermitente y a largo plazo** (en el asma, **BERODUAL®** solución en aerosol para inhalación se debe usar solo según necesidad)

1 a 2 pulsaciones (puff) en cada administración, hasta un máximo de 8 pulsaciones (puff) por día [1,15] (promedio: 1 a 2 pulsaciones (puff), 3 veces por día).

En los niños, **BERODUAL®** solución en aerosol para inhalación solo se debe usar por indicación médica y bajo la supervisión de un adulto.

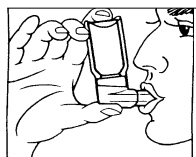
Los pacientes deben ser instruidos sobre la correcta administración de la solución en aerosol para inhalación para asegurar el éxito del tratamiento [16] (véase Modo de empleo).

#### **Modo de empleo:**

Antes del primer uso de la solución en aerosol para inhalación, tenga en cuenta lo siguiente:

Cada vez que use la solución en aerosol para inhalación, tenga en cuenta lo siguiente:

1. Retire la tapa protectora.  
(Si no ha usado el inhalador durante más de tres días, debe accionar la válvula una vez)
2. Exhale (saque el aire de sus pulmones) profundamente.
3. Sostenga el inhalador como se muestra en la fig. 1, y ajuste los labios alrededor de la boquilla.  
La flecha y la base del envase deben apuntar hacia arriba.



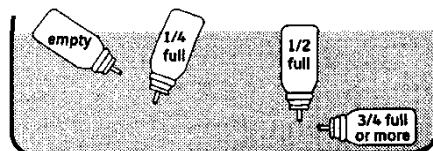
(Fig. 1)

4. Inspire (introduzca aire en sus pulmones) lo más profundamente posible, y al mismo tiempo presione la base del aerosol, para que libere una dosis en aerosol para inhalación. Contenga la respiración durante unos pocos segundos, luego retire la boquilla de la boca y exhale. Repita los mismos pasos para realizar una segunda inhalación.
5. Vuelva a colocar la tapa protectora después del uso.

El recipiente no es transparente. Por consiguiente no es posible ver cuándo está vacío. El inhalador contiene 200 dosis o, en caso de estar disponible, 300 dosis. Cuando ya se han usado todas las dosis, puede parecer que el recipiente aún contiene una pequeña cantidad de líquido. No obstante, el inhalador debe ser sustituido porque de lo contrario, es posible que no se obtenga la cantidad correcta de medicamento.

La cantidad aproximada de medicamento que queda en el inhalador se puede comprobar de la siguiente manera:

- Sacudir el aerosol permitirá saber si queda algo de líquido.
- Otra alternativa es separar el aerosol de la boquilla de plástico y ponerlo dentro de un recipiente con agua. El contenido del aerosol se puede estimar observando su posición en el agua.



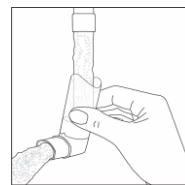
*empty = vacío; 1/4 full = 1/4 lleno; 1/2 full = 1/2 lleno; 3/4 full or more = 3/4 lleno o más*

(fig.2)

Limpie su inhalador por lo menos una vez por semana.

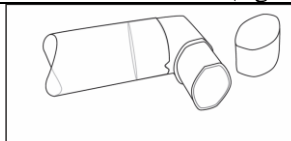
Es importante mantener la boquilla del inhalador limpia para garantizar que el medicamento no se acumule y obstruya el vaporizador.

Para limpiarlo, primero hay que retirar la tapa y luego quitar el aerosol del inhalador. Enjuague haciendo pasar agua tibia a través de la boquilla del inhalador hasta que no quede medicación ni suciedad visible.



(fig.43)

Después de la limpieza sacuda el inhalador y déjelo secar al aire **sin** usar ningún sistema de secado por calor. Una vez que la boquilla esté seca, vuelva a colocar el aerosol y la tapa de protección.



(fig.6)

## ADVERTENCIA

La boquilla de plástico ha sido diseñada especialmente para ser usada con **BERODUAL**<sup>®</sup> solución en aerosol para inhalación para garantizar que usted siempre reciba la cantidad correcta del medicamento. La boquilla nunca se debe usar con otra solución en aerosol para inhalación y tampoco debe usarse **BERODUAL**<sup>®</sup> solución en aerosol para inhalación con cualquier otra boquilla que no sea la que se entrega con el producto.

El aerosol se encuentra presurizado y bajo ningún concepto debe ser abierto por la fuerza ni expuesto a temperaturas superiores a 50° C.

## Contraindicaciones

**BERODUAL** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a sustancias afines a la atropina o al bromhidrato de fenoterol [9] o a cualquier excipiente del producto.

**BERODUAL** además está contraindicado en pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrófica [8] y taquiarritmia [9].

## Advertencias y precauciones especiales

### Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de **BERODUAL**<sup>®</sup>, según lo demostrado por casos raros de urticaria, angioedema, erupción cutánea (Rash), broncoespasmo, edema orofaríngeo y anafilaxia.

### Broncoespasmo paradójal

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que **BERODUAL**<sup>®</sup> provoque un broncoespasmo paradójal, cuadro potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójal, debe suspenderse de inmediato el uso de **BERODUAL**<sup>®</sup> y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo [12,22].

### Complicaciones oculares

**BERODUAL**<sup>®</sup> debe usarse con precaución en los pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo estrecho[23,24].

Se han informado casos aislados de complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea sólo o en combinación con un agonista de los receptores beta adrenérgicos, ha entrado en contacto con los ojos [23,24].

La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En el caso de presentarse cualquier combinación de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y realizar de inmediato una consulta con un especialista.

Por ende, se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar **BERODUAL**<sup>®</sup>.

Debe tenerse la precaución de evitar que el producto entre en contacto con los ojos.

### Efectos sistémicos

En las afecciones que se citan a continuación, **BERODUAL**<sup>®</sup> puede ser utilizado únicamente tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas:

Diabetes mellitus insuficientemente controlada [26,27], infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardíacos o vasculares severos [26], hipertiroidismo, feocromocitoma [28], o bien obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga) [25].

### Efectos cardiovasculares

Existe la posibilidad de que se produzcan efectos cardiovasculares con los simpaticométicos, entre los cuales figura **BERODUAL**<sup>®</sup>. Existe cierta evidencia, obtenida a partir de datos de post-comercialización y bibliografía publicada, de casos infrecuentes (raros) de isquemia de miocardio asociada con beta-agonistas. Debe advertirse a los pacientes con una cardiopatía severa subyacente (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que estén recibiendo **BERODUAL**<sup>®</sup> que deben consultar a un profesional médico ante la aparición de dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de su cardiopatía. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que su origen puede ser cardíaco o respiratorio. [22]

### Hipopotasemia

Pueden producirse cuadros de hipopotasemia potencialmente seria como consecuencia del tratamiento con agonistas beta<sub>2</sub> (ver también la sección “Sobredosis”) [29].

### Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden tener una mayor propensión a padecer alteraciones de la motilidad gastrointestinal [30].

### Disnea

Debe indicarse a los pacientes que, en caso de disnea aguda que empeora rápidamente deben consultar a un médico en forma inmediata.

### En caso de uso prolongado:

- En pacientes con asma bronquial, **BERODUAL**<sup>®</sup> se debe usar sólo según necesidad [7] En pacientes con EPOC leve [9, 10] se recomienda un uso según demanda (orientado a los síntomas ) que el regular.
- Se deberá pensar en agregar o aumentar la dosis de tratamiento antiinflamatorio para controlar la inflamación de las vías respiratorias y prevenir el deterioro del control de la enfermedad en los pacientes con asma bronquial [6] y con EPOC que responde a los esteroides.

El uso regular de cantidades crecientes de productos que contienen agonistas beta<sub>2</sub> como **BERODUAL**<sup>®</sup> para controlar los síntomas de la obstrucción bronquial puede hacer pensar en una declinación del control de la enfermedad [31]. Si la obstrucción bronquial aumenta, resulta inconveniente y posiblemente riesgoso el simple aumento de los agonistas beta<sub>2</sub> como **BERODUAL**<sup>®</sup> más allá de la dosis recomendada durante períodos prolongados [31]. En esta situación, conviene revisar el plan terapéutico de los pacientes, en particular la adecuación del tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides inhalados, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad [32].

El uso de otros broncodilatadores simpaticomiméticos en conjunto con **BERODUAL** solo debería ser bajo supervisión médica. (ver sección “Interacciones”).

#### Advertencia respecto del dopaje

El uso de **BERODUAL**® puede dar lugar a resultados positivos debidos al fenoterol en las pruebas para detectar abuso de sustancias de uso no clínico, es decir, en el contexto de la mejora del rendimiento deportivo (dopaje). [33]

#### Excipientes

##### **BERODUAL**® solución para inhalar

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizador edetato disódico dihidratado. Cuando se inhalan estos componentes pueden causar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías respiratorias hiperreactivas. [34]

#### Interacciones

La coadministración crónica de **BERODUAL**® con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración crónica de **BERODUAL**® con otros anticolinérgicos.

Otros beta-adrenérgicos y anticolinérgicos [35, 36 ] y derivados de las xantinas [37, 38 ] (como teofilina) pueden aumentar el efecto broncodilatador. La administración concomitante de otros betamiméticos, anticolinérgicos con disponibilidad sistémica y derivados de las xantinas (como teofilina) [39 ] pueden aumentar los eventos adversos.

Puede producirse una reducción potencialmente seria de la broncodilatación con la coadministración de beta bloqueadores [40].

La hipokalemia inducida por beta<sub>2</sub>-agonistas puede aumentar por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticoides y diuréticos [41-43]. Esto debe ser tenido en cuenta en particular en aquellos pacientes con severa obstrucción grave de las vías aéreas .

La hipokalemia puede llevar a un incremento en la susceptibilidad a las arritmias en pacientes que reciben digoxina. Además, la hipoxia puede agravar los efectos de la hipokalemia sobre el ritmo cardíaco [44 ]. En tales situaciones, se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio.

Los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en los pacientes que han sido tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa [45] o antidepresivos tricíclicos [46], dado que pueden aumentar la acción de los beta-adrenérgicos.

La inhalación de hidrocarburos halogenados anestésicos como halotano, tricloroetileno y enflurano pueden incrementar la susceptibilidad para los efectos cardiovasculares de los beta-agonistas [47 ].

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

Estudios pre-clínicos combinados con la experiencia disponible en humanos no han mostrado evidencia de efectos adversos de fenoterol [48-54] o del ipratropio [55-65] para el embarazo. Sin embargo, deben considerarse las precauciones habituales para el uso de medicamentos durante el embarazo, especialmente

durante el primer trimestre. Debe tomarse en cuenta el efecto inhibitorio de fenoterol sobre las contracciones uterinas [66].

#### Lactancia

Estudios no clínicos demostraron que el bromhidrato de fenoterol se excreta a la leche materna. Se desconoce si el ipratropio se excreta en la leche materna. Pero resulta improbable que lleguen al lactante cantidades importantes de ipratropio, especialmente cuando se administra por vía inhalatoria. No obstante, se recomienda precaución cuando se administra **BERODUAL**<sup>®</sup> a una mujer que amamanta.

#### Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles respecto a la fertilidad, para la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol ni sobre cada uno de los dos componentes de la combinación. Los estudios no clínicos realizados con los componentes individuales bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol no evidenciaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad (véase Toxicología).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir efectos adversos tales como mareos, temblor, trastornos de acomodación, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con BERODUAL. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduce un vehículo o utiliza maquinaria. Si el paciente experimenta los efectos secundarios mencionados anteriormente, deberá evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

#### Efectos secundarios [8,22,67-87]

Muchas de las reacciones adversas enumeradas se pueden asignar a las propiedades anticolinérgicas y betaadrenérgicas de BERODUAL. Al igual que con todas las terapias de inhalación, BERODUAL puede manifestar síntomas de irritación local. Las reacciones adversas fueron identificadas a partir de datos obtenidos en los ensayos clínicos y la farmacovigilancia durante el uso post-aprobación del fármaco.

Los efectos secundarios más frecuentes observados en los ensayos clínicos fueron tos, sequedad de boca, dolor de cabeza, temblor, faringitis, náuseas, mareos, disfonía, taquicardia, palpitaciones, vómitos, aumento de la presión arterial sistólica y nerviosismo.

##### Trastornos del sistema inmunológico

- reacciones anafilácticas
- hipersensibilidad

##### Trastornos del metabolismo y nutricionales

- hipokalemia

##### Trastornos psiquiátricos

- nerviosismo
- agitación
- trastornos mentales



## Trastornos del sistema nervioso

- dolor de cabeza
- temblor
- mareos

## Trastornos oculares

- glaucoma
- aumento de la presión intraocular
- trastornos de la acomodación
- midriasis
- visión borrosa
- dolor ocular
- edema corneal
- hiperemia conjuntival
- halos visuales

## Trastornos cardíacos

- taquicardia, aumento de la frecuencia cardíaca
- palpitaciones
- arritmia
- fibrilación auricular
- taquicardia supraventricular
- isquemia miocárdica

## Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- tos
- faringitis
- disfonía
- broncoespasmo
- irritación de la garganta
- edema faríngeo
- laringoespasmo
- broncoespasmo paradójico
- sequedad de garganta

## Trastornos gastrointestinales

- vómitos
- náuseas
- sequedad de boca
- estomatitis
- glositis
- trastornos de la motilidad gastrointestinal
- diarrea
- estreñimiento
- edema oral

## Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- urticaria
- sarpullido (rash)

- prurito
- angioedema
- hiperhidrosis

#### Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo

- debilidad muscular
- espasmos musculares
- mialgia

#### Trastornos renales y urinarios

- retención urinaria

#### Investigaciones

- aumento de la presión arterial sistólica
- disminución de la presión arterial diastólica

### **Sobredosis**

#### Síntomas:

Generalmente se manifiestan los efectos provocados por el fenoterol.

Los síntomas asociados a sobredosis son producto del excesivo estímulo beta-adrenérgico, entre los cuales los más prominentes son taquicardia, palpitaciones, temblor, hipertensión, hipotensión, aumento de la presión del pulso, dolor anginoso, arritmias y flushing. También se ha observado acidosis metabólica e hipopotasemia con fenoterol, cuando se administra en dosis mayores que las recomendadas para las indicaciones aprobadas de **BERODUAL** [88].

Los síntomas esperados por sobredosis con bromuro de ipratropio (como sequedad bucal, alteraciones de la acomodación visual) son leves por la muy baja biodisponibilidad sistémica del ipratropio inhalado.

#### Tratamiento:

Debe interrumpirse el tratamiento con Berodual. Debe considerarse la posibilidad de efectuar un monitoreo de los valores de electrolitos y del equilibrio ácido-base.

El tratamiento consiste en administrar sedantes, tranquilizantes y en casos graves, medidas de tratamiento intensivo.

Los bloqueadores de los beta-receptores, de preferencia los selectivos para los receptores beta<sub>1</sub> son adecuados como antídotos específicos; cabe destacar que el uso de ellos puede acentuar la obstrucción bronquial, por lo que se debe ajustar cuidadosamente la dosis en pacientes con asma o EPOC dado al riesgo de precipitar un broncoespasmo severo potencialmente fatal.

### **Propiedades farmacológicas**

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas.

Código ATC: R03AL01

**BERODUAL** contiene 2 sustancias con actividad broncodilatadora: el bromhidrato de fenoterol, agente beta-adrenérgico y el bromuro de ipratropio con efecto anticolinérgico.

El bromuro de ipratropio es un compuesto de amonio cuaternario con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolíticas). En estudios pre-clínicos inhibe los reflejos vagales, antagonizando la acción de la acetilcolina, neurotransmisor secretado por el nervio vago. Los anticolinérgicos previenen el incremento intracelular del  $\text{Ca}^{++}$  que se produce por la interacción de la acetilcolina con el receptor muscarínico del músculo liso bronquial [56]. La liberación de  $\text{Ca}^{++}$  es mediada por un segundo sistema mensajero, compuesto por IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol).[ 93,94]

La broncodilatación que se obtiene con la administración de bromuro de ipratropio es principalmente efecto local, , específico de sitio, y no un efecto sistémico [94].

Las evidencias no clínicas y clínicas sugieren que no hay efectos perjudiciales con el uso del bromuro de ipratropio sobre la secreción mucosa de la vía aérea, clearance mucociliar [95-98] ni el intercambio gaseoso [99].

El bromhidrato de fenoterol es un agente simpaticomimético de acción directa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos en el rango de dosis terapéutico. Su administración en altas dosis estimula también los receptores beta-1. La activación de los receptores beta-2 provoca la activación de la enzima adenilciclase mediante la estimulación de la proteína  $G_s$  [100].

El aumento del AMP cíclico activa la proteinkinasa A, que luego fosforila las proteínas-blancas en las células musculares lisas. Esto a su vez conduce a la fosforilación de la miosina quinasa de cadena ligera, a la inhibición de la hidrólisis del fosfoinositol y a la apertura de los canales de potasio activados por calcio de gran conductancia [100].

De esta forma el fenoterol relaja la musculatura lisa bronquial y vascular, protegiendo contra los estímulos broncoconstrictores tales como histamina, metacolina, aire frío y la respuesta precoz a alérgenos. Luego de una administración aguda de fenoterol se inhibe la liberación de mediadores proinflamatorios y broncoconstrictivos de los mastocitos [101-103]. Además se ha demostrado un incremento del clearance mucociliar [104] luego de la administración de dosis altas de fenoterol (0,6 mg).

Las concentraciones plasmáticas más elevadas, que se alcanzan con mayor frecuencia con la administración oral o incluso intravenosa, son capaces de inhibir la motilidad uterina [105]. También en altas dosis se han observado efectos sobre el metabolismo: lipólisis, glicogenolisis, hiperglicemia [106] e hipokalemia [107], esta última causada por el incremento de la captación de  $\text{K}^+$ , sobre todo por el músculo esquelético.

Los efectos beta-adrenérgicos sobre el corazón como el aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas son provocados por los efectos vasculares del fenoterol, la estimulación de los receptores beta<sub>2</sub> cardíacos y con dosis superiores a las terapéuticas, por estimulación de los receptores beta<sub>1</sub> [39]. Como sucede con otros beta-adrenérgicos, se reportaron prolongaciones de QTc. Con las soluciones en aerosol para inhalación con fenoterol estos efectos fueron discretos y se observaron con la administración de dosis más altas que las recomendadas. Sin embargo, la exposición sistémica tras la administración con nebulizadores podría ser mayor que con las dosis recomendadas de la solución en aerosol para inhalación. La significación clínica de estos hallazgos aún no ha sido establecida [108,109]. El temblor es un efecto

observado con más frecuencia con los beta-agonistas [110]. A diferencia de los efectos sobre el músculo liso bronquial, los efectos sistémicos de los beta-agonistas sobre la musculatura esquelética están sujetos al desarrollo de tolerancia [111].

El uso concurrente de estos dos principios activos dilata los bronquios porque actúan sobre distintos sitios de acción farmacológica. Los dos principios activos se complementan mutuamente respecto de la acción espasmolítica sobre el músculo liso bronquial y permiten un amplio uso terapéutico en el campo de los trastornos broncopulmonares asociados con la constricción del tracto respiratorio. La acción complementaria es tal que se requiere sólo una proporción muy baja del componente beta-adrenérgico para obtener el efecto deseado, lo que facilita la dosificación individual adecuada a cada paciente, con un mínimo de reacciones adversas [35].

#### Eficacia y seguridad clínicas

En pacientes con asma [112,113] y EPOC [114,115], demostró eficacia superior comparado con los componentes individuales, ipratropio o fenoterol. Dos estudios (uno en pacientes con asma, otro en pacientes con EPOC) han demostrado que **BERODUAL**<sup>®</sup> es tan eficaz como una dosis doble de fenoterol administrado sin ipratropio, pero fue mejor tolerado en los estudios de acumulación de dosis [116,117].

En la broncoconstricción aguda **BERODUAL**<sup>®</sup> es eficaz inmediatamente después de la administración y por lo tanto, también es adecuado para tratar los episodios de broncoespasmo agudos [12-14,118].

#### Farmacocinética

El efecto terapéutico de la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol se produce por su acción local en las vías aéreas. La farmacodinámica de la broncodilatación por tanto, no se relaciona con la farmacocinética de los componentes activos de la preparación.

En general, tras la inhalación, del 10 al 39% de la dosis se deposita en los pulmones, lo cual depende de la formulación, la técnica y el dispositivo de inhalación, mientras que el resto de la dosis administrada se deposita en la boquilla y en la parte superior del tracto respiratorio (orofaringe) [119-122]. Una cantidad similar de la dosis se deposita en el tracto respiratorio tras la inhalación mediante un aerosol dosificador, con HFA 134a [90].

No hay pruebas de que la farmacocinética de ambos principios activos de la combinación difiera de la de cada uno de sus componentes por separado.

#### ***Bromhidrato de fenoterol***

La porción deglutida se metaboliza principalmente a conjugados con sulfato. La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral es baja (aproximadamente 1,5%) [126].

Tras la administración intravenosa, el fenoterol libre y el conjugado representan aproximadamente el 15% y el 27% de la dosis administrada en la orina de 24 horas [126]. Tras la inhalación a través del inhalador **BERODUAL**<sup>®</sup> alrededor del 1% de la dosis inhalada se excreta como fenoterol libre en la orina de 24 horas [123]. Sobre la base de estos datos, se estima que la biodisponibilidad sistémica total de las dosis inhaladas de bromhidrato de fenoterol es del 7%.

Se calcularon los parámetros cinéticos que describen la disposición del fenoterol a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. Tras la administración intravenosa, las curvas de concentración plasmática-tiempo se pueden describir como un modelo de 3 compartimientos, donde la semivida terminal es de alrededor de 3 horas [127,128]. En este modelo de 3 compartimientos el volumen de

distribución aparente del fenoterol en estado de equilibrio ( $V_{dss}$ ) es de aproximadamente 189 L ( $\approx 2,7$  L/kg) [127].

Alrededor del 40 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas [129].

Estudios preclínicos en ratas mostraron que fenoterol y sus metabolitos no atraviesan la barrera hematoencefálica [130]. El fenoterol tiene una depuración total de 1,8 L/min y una depuración renal de 0,27 L/min [127].

En un estudio de balance de excreción, la excreción renal acumulativa (2 días) de la radioactividad relacionada con el fármaco (como compuesto de origen y todos los metabolitos) representó el 65% tras la administración intravenosa; la radioactividad total excretada por las heces fue del 14,8% de la dosis [131,132]. Tras la administración oral, la radioactividad total excretada en la orina fue aprox. del 39% de la dosis y la radioactividad total excretada en las heces fue del 40,2% de la dosis en 48 horas [131-133].

### ***Bromuro de ipratropio***

La excreción renal acumulativa (0-24 h) de ipratropio (compuesto de origen) se aproxima al 46% tras la administración de una dosis intravenosa, es inferior al 1% tras la administración oral y es aproximadamente del 3 al 13% de una dosis inhalada mediante el aerosol dosificador **BERODUAL®**. Sobre la base de estos datos, la biodisponibilidad sistémica total de las dosis orales e inhaladas de bromuro de ipratropio se estima del 2% y del 7% al 28%, respectivamente [123,134,135]. Teniendo esto en cuenta, las porciones ingeridas de la dosis de bromuro de ipratropio no contribuyen de manera relevante a la exposición sistémica.

Se calcularon los parámetros cinéticos que describen la disposición de ipratropio a partir de las concentraciones plasmáticas tras la administración intravenosa. Se observa una rápida declinación bifásica de las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio ( $V_{dss}$ ) es aproximadamente de 176 litros ( $\approx 2,4$  l/kg) [135]. La unión del fármaco con las proteínas plasmáticas es mínima (menos de 20%) [136,137]. Estudios preclínicos en ratas y perros mostraron que ipratropio, una amina cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica [138].

La semivida de la fase de eliminación terminal es de alrededor de 1,6 horas [134,135]. El bromuro de ipratropio presenta una depuración total de 2,3 L/min y un clearance renal de 0,9 L/min [134,135]. Tras la administración intravenosa alrededor del 60% de la dosis es metabolizada, probablemente en su mayor parte en el hígado, por oxidación [139].

En un estudio de balance de excreción, la excreción renal acumulativa (6 días) de la radioactividad relacionada con el fármaco (como compuesto de origen y todos los metabolitos) representó el 72,1% tras la administración intravenosa, 9,3% tras la administración oral y 3,2% tras la inhalación [139]. La radioactividad total excretada por las heces fue del 6,3% tras la aplicación intravenosa, del 88,5% luego de la administración oral y del 69,4% después de la inhalación. Con respecto a la excreción de la radioactividad relacionada con el fármaco tras la administración intravenosa, la principal vía de excreción fue la renal. La semivida de eliminación de la radioactividad relacionada con el fármaco (compuesto de origen y metabolitos) es de 3,6 horas [139]. La unión de los principales metabolitos urinarios con los receptores muscarínicos es insignificante, por lo que los metabolitos se consideran inactivos [140].

### **Toxicología**

Los estudios de toxicidad con dosis únicas con la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol en proporción 1/2,5 (bromuro de ipratropio/bromhidrato de fenoterol) en ratones y ratas tras la administración oral, intravenosa e inhalatoria, mostraron niveles bajos de toxicidad aguda [147-149]. Comparados con los componentes individuales, los valores de la  $LD_{50}$  de la combinación fueron

determinados principalmente por el componente bromuro de ipratropio [150-157] que por el bromhidrato de fenoterol [158-163] sin indicios de potenciación.

Se realizaron estudios de toxicidad con dosis repetidas con la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol en ratas (vía oral e inhalatoria) y perros (vía intravenosa e inhalatoria) durante períodos hasta de 13 semanas [164,165]. Sólo se observaron efectos tóxicos menores con concentraciones hasta varios cientos de veces superiores a las recomendadas en el hombre. Se observaron cicatrices en el miocardio ventricular izquierdo en sólo uno de los animales del grupo que recibió la dosis más elevada (84 µg/kg/día) en el estudio de 4 semanas de administración intravenosa en perros. En el estudio de 13 semanas por vía oral en ratas y en el estudio de 13 semanas por vía inhalatoria en perros no se observaron cambios toxicológicos más allá de lo proporcional a los componentes individuales.

No hubo indicación de potenciación con la combinación, comparada con los componentes individuales. Todos los efectos adversos observados son bien conocidos para el bromhidrato de fenoterol [166-183] y el bromuro de ipratropio [184-201].

Tras la administración por vía inhalatoria de la combinación de bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol a ratas y conejos, no se produjeron efectos teratógenos [64,65]. Tampoco se observaron efectos teratógenos después de administrar bromuro de ipratropio [55-63,202-206], ni tras la inhalación de bromhidrato de fenoterol. Tras la administración oral de dosis >25 mg/kg/día (conejo) y >38,5 mg/kg/día (ratón) el bromhidrato de fenoterol indujo un aumento de la tasa de malformaciones [48-54,207-220].

Las malformaciones observadas se consideran un efecto de clase de los fármacos beta-agonistas. No hubo alteración de la fertilidad en la rata con dosis orales hasta de 90 mg/kg/día de bromuro de ipratropio [203] y hasta de 40 mg/kg/día de bromhidrato de fenoterol [215].

No se realizaron estudios de genotoxicidad con la combinación. Los estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que ni el bromhidrato de fenoterol [221-231] ni el bromuro de ipratropio [232-237] tienen potencial mutágeno.

No se realizaron estudios sobre carcinogenia con la combinación. No se demostraron efectos tumorigénicos ni carcinógenos en estudios a largo plazo realizados en ratones y ratas [238, 239] con bromuro de ipratropio [240,241]. Se realizaron estudios sobre carcinogenia con bromhidrato de fenoterol tras la administración oral (ratón, 18 meses; rata, 24 meses) y tras la administración inhalatoria (rata, 24 meses). Con dosis orales de 25 mg/kg/día se observó aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos con actividad mitótica variable en ratones y de leiomiomas mesováricos en ratas. Estos hallazgos son efectos reconocidos causados por la acción local de los fármacos beta-adrenérgicos sobre las células musculares lisas uterinas de ratones y ratas. Tomando en cuenta el nivel actual de la investigación, estos resultados no son aplicables al ser humano. Todas las otras neoplasias halladas se consideraron comunes, del tipo que se encuentra espontáneamente en las cepas usadas, y no mostraron un aumento biológicamente importante de la incidencia como resultado del tratamiento con bromhidrato de fenoterol [242-246].

### **Presentación**

**BERODUAL®** Solución para inhalar

Frasco ámbar conteniendo 20 mL de solución para inhalar mediante dispositivo nebulizador

**BERODUAL HFA** Solución en aerosol para inhalación

Aerosol dosificador 10 mL (200 dosis) con adaptador bucal.

**Boehringer Ingelheim International GmbH**

## Referencias

1. Wel, der Yv, Cornelissen, PJG. Berodual Metered Dose Inhaler (Fenoterol + Ipratropium bromide Combination) Expert report on the clinical documentation. (U92-0438)
2. Moonen D, Houben JJG. Expert report on the clinical documentation of Berodual Respimat, May 2001. (U01-1390)
3. Rondel R. Expert report on the clinical documentation Berodual/Duovent (fenoterol hydrobromide and ipratropium bromide). (U90-0044)
4. Rondel R. Expert report on the clinical documentation Berodual/Duovent inhalets (fenoterol hydrobromide and ipratropium bromide). 1 October 1989. (U90-0043)
5. Humphreys DMD. Combination of Fenoterol 1.25 mg and Ipratropium 0.5 mg Solution for Inhalation. (U92-0087)
6. Luppi F, Romagnoli M, Fabbri LM. The Global Initiative for Asthma guidelines: an update. Eur Respir Rev 2004;13:57-61. (P05-09561)
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009). <http://www.ginasthma.org> 2009. (P10-03196)
8. Iacono P, Pasche H. Safety profile of the combination ipratropium bromide (20 mcg)/fenoterol hydrobromide (50 mcg) 2 puffs t.i.d. delivered by an MDI aerosol formulated with CFC propellants compared to an MDI formulation with the propellant HFA 134a, in pediatric patients with asthma. (U96-0252)
9. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23(6):932-46. (P04-07409)
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) 2009. (P10-01267)
11. Mattiucci-Guehlke M. Clinical Overview Statement Update of Company Core Data Sheet (CCDS) Dosage and administration. (U13-1111-01)
12. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. Am J Med 1987;82:59-64. (P87-2246)
13. Lichterfeld A, Carsten C, Seibert E. Comparative study of the efficacy of IK 6, Atrovent and Berotec metered aerosol in the treatment of acute attacks. (U79-0118)
14. Lichterfeld A. Comparison of the effect of IK 6 with that of Berotec metered aerosol in the treatment of acute attacks. (U79-0110)
15. Cornelissen PJG. A randomized, double-blind, parallel comparison of Berodual (100 mcg fenoterol + 40 mcg ipratropium bromide q.i.d.) and salbutamol (200 mcg q.i.d.) metered dose inhaler following single dose and chronic administration (90 days) in patients with chronic obstructive bronchitis. (U91-0425)



16. Ruffin RE, Montgomery JM, Newhouse MT. Site of beta adrenergic receptors in the respiratory tract. Use of fenoterol administered by 2 methods. *Chest* 1978;74:256-60. (P78-0211)
17. Freund E, Borgner M, Feusner W, Grunze M, Herrmann KJ, Huber A, et al. Study on the acceptance of the multicapsule Inhalator Boehringer Ingelheim M in comparison with the established Single Capsule Inhalator Boehringer Ingelheim. Berodual Inhalets are used. 12 March 1990. (U90-0207)
18. Freund E, Lindemann H, Krause J. An open, uncontrolled study to assess the acceptance of the multidose capsule Inhalator Boehringer Ingelheim M with the administration of Berodual Inhalets for 4 weeks in children with stable obstructive airways disease. 15 April 1992. (U92-0629)
19. Sly RM. Adverse effects and complications of treatment with beta adrenergic agonist drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:443-9. (P85-1692)
20. Cuccurullo F, Mezzetti A, Lapenna D, Tomassetti V, Porreca E, Poggiopollini G, et al. Mechanism of isoproterenol-induced angina pectoris in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1987;60(8):667-73. (R94-1033)
21. Iacono P, Wald F, Jaehnig P. Phase IIb, 12-week, open, randomised, parallel group comparison of safety of the combination of ipratropium bromide (20 mcg) and fenoterol hydrobromide (50 mcg), inhaled from an MDI formulated either with the new propellant HFA-134a or with CFC propellants, in patients with chronic airways obstruction. (U98-0052)
22. Eberle S. Clinical Expert Statement: Update of the following sections of the Company Core Data Sheets (CCDS) of Berodual/Duovent: Special warnings and precautions, Side effects. December 2008. (U08-0273-01)
23. Kalra L, Bone MF. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. 54th Ann Sci Assy, Anaheim 3-7 Oct 1988 *Chest* 1988;93:739-41. (P88-1284)
24. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, Gibson JM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *Br Med J* 1992;304(6818):40-1. (P92-0809)
25. Molkenboer JFWM, Lardenoye JG. The effect of Atrovent in micturition function: double-blind cross-over study. *Scand Symp on Chronic Obstructive Airways Disease, Stockholm* 31 Aug - 2 Sep 1978 *Scand J Respir Dis* 1979;103:154-8. (P79-0072)
26. Fenoterol (hydrobromide). In: Dollery C, editor. *Therapeutic drugs*. Edinburgh: Livingstone 1991;F23-F25. (P93-1727)
27. Main EK, Main DM, Gabbe SG. Chronic oral terbutaline tocolytic therapy is associated with maternal glucose intolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):644-7. (R94-1032)
28. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 1995;79(1):131-53. (P95-9049)
29. Newnham DM, Wheeldon NM, Lipworth BJ, McDevitt DG. Single dosing comparison of the relative cardiac beta1/beta2 activity of inhaled fenoterol and salbutamol in normal subjects. *Thorax* 1993;48(6):656-8. (P93-1709)
30. Mulherin D, FitzGerald MX. Meconium ileus equivalent in association with nebulised ipratropium bromide in cystic fibrosis. *Lancet* 1990;335(8688):552. (P90-0598)

31. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7(9):1602-9. (P94-2341)
32. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268(24):3462-4. (P93-0176)
33. World Anti-Doping Agency. The World Anti-Doping Code: the 2012 Prohibited List, international standard (effect on 1 January 2012). [http://www.wada-ama.org/Documents/World\\_Anti-Doping\\_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2012\\_EN.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA_Prohibited_List_2012_EN.pdf) . (P12-05235)
34. Beasley CRW, Rafferty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution. *Br Med J* 1987;294:1197-8. (P87-1570)
35. Houben JJG. Combination therapy with an anticholinergic and beta 2 sympathomimetic in asthma and chronic bronchitis. A pharmacological rationale. (U91-0194)
36. McIntyre JN, Holgate ST, Lawton WA, Titcombe JM, Moran F. A randomised, double-blind, crossover dose finding study for the combination of Oxitropium and Fenoterol in Bronchial asthma. (U92-0685)
37. Love JT, Gregory T. A double-blind crossover study of Atrovent, theophylline, the combination and placebo in patients with COPD. (U90-0153)
38. Gregory T, Love J. A double-blind single-dose crossover study of Atrovent, theophylline, the combination and placebo. (U90-0191)
39. Flatt A, Burgess C, Windom H, Beasley R, Purdie G, Crane J. The cardiovascular effects of inhaled fenoterol alone and during treatment with oral theophylline. *Chest* 1989;96(6):1317-20. (P90-0535)
40. Latimer KM, Ruffin RE. The effect of inhaled fenoterol and ipratropium bromide on propranolol induced bronchoconstriction in the asthmatic airways. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990;17(9):627-35. (P90-3355)
41. Whyte KF, Reid C, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Salbutamol induced hypokalaemia: the effect of theophylline alone and in combination with adrenaline. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:571-8. (P88-1691)
42. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects os inhaled albuterol. *Am J Med* 1989;86:653-7. (R96-3644)
43. Johnson AJ, Spiro S, Clarke SW. Metabolic and cardiotoxic effects of salbutamol. *Br Med J* 1977;1:772-3. (R96-3648)
44. Leitch AG, Clancy LJ, Costello JF, Flenley DC. Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. *Br Med J* 1976;1:365-7. (R96-3649)
45. Lippman SB, Nash K. Monoamine oxidase inhibitor update. Potential adverse food and drug interactions. *Drug Saf* 1990;5(3):195-204. (R96-2770)
46. Hansten PD, editor. Miscellaneous interactions. In: *Drug Interactions*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1985;378-437. (R96-2775)
47. Marshall BE, Longnecker DE. General anesthetics. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press 1990;285-311. (R96-2774)

48. Stoetzer H. Embryotoxic studies on rats and mice of the substance TH-1165. (U66-0062)
49. Niggeschulze A, Stoetzer H. Effect of the substance TH 1165a upon peri- and postnatal development of the rat. (U70-0144)
50. Kast A. Teratological testing with the compound Th 1165a on rats, intravenous administration. (U74-0063)
51. Kast A, Tsunerari, Nishimura. Teratological testing with the compound fenoterol HBr (TH 1165a) on rats, oral administration during the period of organogenesis (segment II) (repetition). (U75-0114)
52. Tsunenari Y, Kast A, Nishimura M. Reproduction and teratology studies with fenoterol (Th 1165a) in rabbits - dosed per gastric intubation during the period of organogenesis. (U78-0130)
53. Tsunenari Y, Kast A, Nishimura M. Reproduction study with fenoterol-hydrobromide (Th 1165a) in rats dosed per gastric intubation during perinatal and postnatal period. (U78-0132)
54. Tsunenari Y, Kast A, Nishimura M. Reproduction and teratology studies with fenoterol (TH 1165a) in rabbits dosed per gastric intubation during the period of organogenesis (repeated trial). (U79-0181)
55. Kast A. Teratological testing with the compound SCH 1000 in rats. (U72-0198)
56. Niggeschulze A, Stoetzer H. Testing of the substance SCH 1000 for its effects on rats in the perinatal and postnatal phase. (U74-0103)
57. Palmer AK, Neuff AM. Effect of SCH 1000 (Administered by inhalation) on pregnancy of the new zealand white rabbit. (U74-0111)
58. Unknown. Effect of SCH 1000 metered aerosol on pregnancy of the rat. #. (U74-0112)
59. Coquet B. Report on the teratogenicity of iv SCH 1000 in the rabbit - volume III. (U74-0115)
60. Kast A. Teratological testing with SCH 1000-br on rabbits, oral administration. (U75-0161)
61. Kast A. Reproduction studies of Ipratropium bromide (SCH 1000-br) on rats, oral administration through perinatal and postnatal period (Segment III). (U76-0158)
62. Nishimura M, Kast A, Tsunenari Y. Reproduction studies of ipratropium bromide on rats and rabbits. (U77-0180)
63. Kast A. Reproduction studies with the compound SCH 1000 br given before and during early period of gestation to rats by gastric intubation. (U77-0183)
64. Palmer AK, Edwards JA, Clark R, Collins CJ. Effect of IK 6-01 metered aerosol on pregnancy of the rat. (U79-0114)
65. Palmer AK, Edwards JA, Clark R. Effect of IK 6-01 metered aerosol on pregnancy of the New Zealand white rabbit. (U79-0128)
66. Lipshitz J, Baillie P. The effects of the fenoterol hydrobromide (Partusisten) aerosol on uterine activity and the cardiovascular system.Br J Obstet Gynaecol 1976;83:864-9. (P76-0157)

67. Zapletal A, Hak J, Rydlova J. A comparison of bronchodilation after a metered dose of 'Berodual' and 'Ventolin' aerosols and 'Berodual' dry powder. Srovnani bronchodilatace po davkovanem aerosolu 'Berodual' a 'Ventolin' a prasku 'Berodual' u detskych astmatiku. *Cesk Pediatr* 2000;55(2):71-6. (P00-12392)
68. Zimmermann T, Drexel W. Bronchial asthma in children. Therapy with fenoterol and ipratropium bromide powder. Asthma bronchiale im Kindesalter. Therapie mit Fenoterol und Ipratropiumbromid-Pulver. *Monatsschr Kinderheilkd* 1984;132:915-7. (P85-0583)
69. Hall RCW. Central nervous system effects of respiratory drugs. *Drugs Today* 1985;21(9):405-26. (P87-6896)
70. Town I. Duovent inhaler v inhalets in patients with asthma and chronic bronchitis. *NZ Med J* 1987;100:726. (P88-0611)
71. Lees HR. A comparison of Duovent inhalets and Duovent inhaler in asthmatic children. *Clin Trials J* 1988;25:89-92. (P88-1127)
72. Cocchetto DM, Sykes RS, Spector S. Paradoxical bronchospasm after use of inhalation aerosols: a review of the literature. *J Asthma* 1991;28(1):49-53. (P91-3905)
73. Wesseling G, Mostert R, Wouters EFM. A comparison of the effects of anticholinergic and beta2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992;101(1):166-73. (P92-0967)
74. Rammeloo RHU, Luursema PB, Sips AP, Beumer HM, Wald FDM, Cornelissen PJG. Therapeutic equivalence of a fenoterol/ipratropium bromide combination (Berodual) inhaled as a dry powder and by metered dose inhaler in chronic obstructive airway disease. *Respiration* 1992;59:322-6. (P93-0342)

75. Bever Hv, Berg Av, Schmidt P, Freund E, Moonen D. Safety and efficacy of fenoterol/ipratropium lactose based powder capsules compared to fenoterol/ipratropium MDI in pediatric patients with asthma. Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Geneva, 19 - 23 Sep 1998 Eur Respir J 1998;12:89S. (P98-11240)
76. Whitehouse AM, Novosel S. Salbutamol psychosis. Biol Psychiatry 1989;26(6):631-3. (R96-2771)
77. Palmer KN. Muscle cramp and oral salbutamol. Br Med J 1978;2(6140):833. (R96-2773)
78. Schmidt P, Lee A. A randomised, placebo-controlled, within-device, double-blind tri-national study to compare the safety and efficacy of Berodual administered via the Respimat device (50 mcg fenoterol hydrobromide/20 mcg ipratropium bromide and 25 mcg fenoterol hydrobromide/10 mcg ipratropium bromide, 1 puff q.i.d.) with that administered via the MDI (50 mcg fenoterol hydrobromide/21 mcg ipratropium bromide, 2 puffs q.i.d.) in COPD patients over a 12-week period. (U00-1190)
79. Mooren D, Gerken F. Comparison of the safety and efficacy of Berodual administered via the Respimat device (50 mcg fenoterol hydrobromide/20 mcg ipratropium bromide and 25 mcg fenoterol hydrobromide/10 mcg ipratropium bromide, 1 puff q.i.d.) with that administered via the MDI (50 mcg fenoterol hydrobromide/21 mcg ipratropium bromide, 2 puffs q.i.d.) in asthma patients over a 12-week period. (U01-1083)
80. Schmidt P, Gerken F. A randomised, double-blind study to compare the safety and efficacy of Berodual inhaled via the Respimat device in two dosages (50 mcg fenoterol hydrobromide + 20 mcg ipratropium bromide and 25 mcg fenoterol hydrobromide + 10 mcg ipratropium bromide, 1 puff t.i.d.) in paediatric patients with asthma over a 4 week period. (U01-1116)
81. Moroni P, Massey D. Berodual Respimat inhaler (20mcg ipratropium bromide/50mcg fenoterol hydrobromide, 1 actuation t.i.d./q.i.d.) versus Berodual MA using HFA 134a as propellant (20mcg ipratropium bromide (anhydrous)/50mcg fenoterol hydrobromide, 2 puffs t.i.d./q.i.d.) in adult patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or mixed conditions, an open-label, crossover trial over a 7-week treatment period with each formulation: "A Study To Compare Patient Preference". (U03-1912)
82. Schmaehling C, Pschorn U, Mattiucci M. Periodic Safety Update Report: Berodual(. (U05-0155)
83. Thomas HV. A Safety study of Fenoterol Hydrobromide/Ipratropium Bromide Combination Dry Powder and Salbutamol Dry Powder in Reversible Airways Obstruction. (U92-0799)
84. Iacono P, Pasche H. Phase III double-blind comparative trial of 3-month safety and efficacy of Berodual (2 puffs qid) delivered by metered-dose inhaler containing either chlorofluorocarbons or hydrofluoroalkane 134a as propellant, in patients with asthma or COPD. (U96-0135)
85. Richardson WN. Integrated safety summary: Berodual metered-dose inhaler ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide. (U97-0108)
86. Richardson WN. Integrated safety summary: Berotec metered-dose inhaler with alternative propellants fenoterol hydrobromide, Berodual metered-dose inhaler with alternative propellants, ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide. (U97-0142)
87. Thomas HV. A safety study of EDTA and preservative-free Duovent nebuliser solution and EDTA and preservative-free salbutamol nebuliser solution in reversible airways obstruction. (U90-0590)
88. Mattiucci-Guehlke M. Module 2.5, Overview on the clinical documentation Update of the Company Core Data Sheet CCDS Overdose. (U12-1656-01)

89. Rominger KL, Ding A, Peil H. "Lung deposition of Berodual from metered dose inhalers formulated with either CFCs or HFA-134a" Determination of fenoterol hydrobromide and ipratropiumbromide in the plasma samples and urine fractions collected from the patients. (U95-0143)
90. Newman SP. Lung deposition of Berodual from metered dose inhalers formulated with either CFCs or HFA-134a. (U95-0166)
91. Cornelissen JG, Wald FDM. Dose confirmation study of Berodual from metered-dose inhaler formulated with alternative propellant. A placebo and verum controlled, single dose, randomised, double-blind, four-period, crossover study in patients with bronchial asthma. (U95-0519)
92. Iacono P, Guemas E. Meta-analysis comparing pharmacodynamic and safety profiles of placebo MDIs using either HFA-134a or a CFC mixture in four dose-confirmation studies. (U97-0001)
93. Racke K, Matthiesen S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(4):181-98. (P08-03752)
94. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(6):1289-314. (P94-6368)
95. Francis RA, Thomson ML, Pavia D, Douglas RB. Ipratropium bromide: mucociliary clearance rate and airway resistance in normal subjects. *Br J Dis Chest* 1977;71:173-8. (P77-0094)
96. Sackner MA, Chapman GA, Dougherty RD. Effects of nebulised ipratropium bromide and atropine sulphate on tracheal mucous velocity and lung mechanics in anaesthetised dogs. *Respiration* 1977;34:181-5. (P77-0117)
97. Pavia D, Bateman JRM, Sheahan NF, Clarke SW. Clearance of lung secretions in patients with chronic bronchitis: effect of terbutaline and ipratropium bromide aerosols. *Eur J Respir Dis* 1980;61:245-53. (P80-0181)
98. Wanner A. Effect of ipratropium bromide on airway mucociliary function. *Am J Med* 1986;81:23-7. (P87-1173)
99. Gross NJ, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxaemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with a beta-adrenergic agent. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1091-4. (P87-5707)
100. Barnes PJ. Molecular mechanisms of antiasthma therapy. *Ann Med (Helsinki)* 1995;27(5):531-5. (P96-5095)
101. Pennock BE, Rogers RM, Ryan BR, Ayers LN. Aerosol administration of fenoterol hydrobromide (TH-1165-A) in subjects with reversible obstructive airway disease. *Chest* 1977;72:731-6. (P77-0212)
102. Magnussen H, Rabe KF. The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(5):846-51. (P92-7872)
103. Salome CM, Schoeffel RE, Woolcock AJ. Effect of aerosol and oral fenoterol on histamine and methacholine challenge in asthmatic subjects. *Thorax* 1981 Aug;36(8):580-4. (P81-0134)
104. Felix R, Hedde JP, Zwicker HJ, Winkler C. Mucociliary clearance during beta adrenergic stimulation with Berotec. Mukoziliaere Klaerfunktion unter beta-adrenerger Stimulation mit Fenoterol. *Prax Pneumol* 1978;32:777-82. (P78-0229)

105. Wiest W, Hiltmann WD, Hettenbach A. Comparative investigations into the tocolytic and systemic effects of Partusisten, hexoprenaline, inolin and terbutaline. 3rd Symp on Beta Mimetic Drugs, Aachen Nov 1980 In: Jung H, Lamberti G, editors. Beta mimetic drugs in obstetrics and perinatology. Stuttgart: Thieme Verlag 1982;89-92. (P86-1216)
106. Koch CD, Adlung J. Metabolic effects of sympathomimetics in aerosol form in healthy people. Comparison of Berotec, ipradol, and bricanyl. Stoffwechselwirkungen von Sympathikomimetika in Aerosolform beim gesunden Menschen. Vergleich von Berotec, Ipradol und Bricanyl. Med Welt 1973;24:1134-6. (P73-0041)
107. Scheinin M, Koulu M, Laurikainen E, Allonen H. Hypokalaemia and other non-bronchial effects of inhaled fenoterol and salbutamol: a placebo controlled dose response study in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1987;24:645-53. (P87-5702)
108. Schmaehling C, Mattiucci M, Schubert-Tennigkeit A. Periodic Safety Update Report: Berotec (fenoterol hydrobromide); metered aerosol (CFC), metered aerosol (HFA), unit dose vials, solution for inhalation, inhalers (inhalation capsules), tablets, liquid (update period: 19-Nov-2000 to 02-May-2005). (U05-0145)
109. Schmaehling C, Mattiucci M, Schubert-Tennigkeit A. Addendum Periodic Safety Update Report: Berotec (fenoterol hydrobromide); 100 mcg metered aerosol (CFC); 100 mcg metered aerosol (HFA); 200 mcg metered aerosol (CFC); 0.5 mg unit dose vials; 1.25 mg unit dose vials; solution 0.5% for oral and inhalation use. (U05-0296)
110. Dutta EJ, Li JT. Beta-agonists. Med Clin North Am 2002 Sep;86(5):991-1008. (P03-10518)
111. Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airway responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatics. Am Rev Respir Dis 1989;140(3):586-92. (P90-0386)
112. Zuck P, Peiffert G, Jirou-Najou JL. Study of fenoterol and ipratropium bromide additive action in asthma patients. Symp on Anticholinergic Therapy - The State of the Art, Stratford-upon-Avon 8-9 Sep 1988. Postgrad Med J 1987;63:14a. (P88-0961)
113. Chakravarti A, Pratley M, Barcharb J, Musiosky M, McDonald F, Vickerson F, et al. Ipratropium - fenoterol interaction study in asthmatic adults. Symp on Anticholinergic Therapy - The State of the Art, Stratford-upon-Avon 8-9 Sep 1986. Postgrad Med J 1987;63:5a-A12. (P88-1017)
114. Cornelissen PJG, Molkenboer JFW. A double-blind randomised cross-over study assessing the efficacy of Berodual in comparison to its components ipratropium and fenoterol in chronic bronchitis over periods of two weeks. (U87-0077)
115. Cornelissen PJG. Berodual versus its single components fenoterol and ipratropium bromide. A single dose, placebo controlled trial in chronic bronchitis. (U87-0194)
116. Elwood RK, Abboud RT. The short-term bronchodilator effects of fenoterol and ipratropium in asthma. J Allergy Clin Immunol 1982;69:467-73. (P82-0061)
117. Solari G. ACUTE BRONCHODILATORY EFFECT OF A SYNTHETIC ANTICHOLINERGIC COMPOUND, IPRATROPIUM BROMIDE, A BETA-2 SYMPATHOMIMETIC AGENT, FENOTEROL AND THEIR COMBINATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. EFFET BRONCHOMYORELAXANT AIGU D'UN ANTICHOLINERGIQUE DE SYNTHÈSE, LE BROMURE D'IPRATROPIUM, D'UN SYMPATHICO MIMETIQUE BETA 2, LE FENOTEROL, ET DE LEUR ASSOCIATION, DANS LE SYNDROME BRONCHO-OBSTRUCTIF CHRONIQUE. Schweiz Rundsch Med Prax 1981;70:2013-9. (P83-0209)

118. Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985;88:24-9. (P85-4527)
119. Chrystyn H. Standards for bioequivalence of inhaled products. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(1):1-6. (P94-0306)
120. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(5):396-418. (P94-1279)
121. Dolovich M. Lung dose, distribution, and clinical response to therapeutic aerosols. *Aerosol Sci Technol* 1993;18(3):230-40. (P94-5564)
122. Reader SJ, Roger JH, Newman SP. A three way crossover study in healthy volunteers of lung deposition of fenoterol hydrobromide (100 mcg via one puff) delivered from either a BINEB (Ariane) nebuliser, or a conventional MDI, or a conventional MDI with a spacer. Jun 20, 1996. (U97-0056)



123. Rominger KL, Ding A, Toor BV, Weckesser G, Leimer HG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide (SCH 1000 Br) and fenoterol hydrobromide (Th 1165a) after single inhalational administration of SCH 1000 Br 40 mcg/Th 1165a 100 mcg (1 x 2 puffs) HFA-MDI or SCH 1000 Br 40 mcg/Th 1165a 100 mcg (1 x 2 puffs) CFC-MDI in healthy volunteers. (U95-0464)
124. Unknown. Total and regional lung deposition of Berodual from metered dose inhalers formulated with either alternative propellants or CFC's. (U93-0723)
125. Neale MGH. Expert Report on the Clinical Documentation. (U93-0898)
126. Adamus WS, Justus H, Peil H, Rominger KL. Determination of the absolute bio-availability of the 5 mg Partusisten tablet. (U85-0156-01-EN)
127. Rominger KL, Hermer M. Recent results concerning the pharmacokinetics of fenoterol. 4th Int Symp on the Newest Results with beta mimetics, Aachen 1985 Neuere Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Fenoterol.; In: Jung H, Fendel H, Karl C, editors. Neueste Ergebnisse ueber Betamimetika. Darmstadt: Steinkopff 1986;6-13. (P88-1996)
128. Hochhaus G, Schmidt EW, Rominger KL, Moellmann H. Pharmacokinetic/dynamic correlation of pulmonary and cardiac effects of fenoterol in asthmatic patients after different routes of administration. Pharm Res 1992;9(3):291-7. (P92-2612)
129. Hochhaus G, Moellmann H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics of the beta-2-agonists terbutaline, salbutamol and fenoterol. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992;30(9):342-62. (P92-6058)
130. Kramer I, Klingspohr HJ. Whole body autoradiographic studies of the distribution and the placental transfer of Berotec in rats. Ganztierautoradiographische Untersuchungen ueber die Verteilung und die diaplazentare Passage von Fenoterol-Hydrobromid (TH-1165A) an Ratten. Arzneimittelforschung 1974;24:1210-3. (P74-0078)
131. Rominger KL, Pollmann W. Comparative pharmacokinetic studies on fenoterol hydrobromide in the rat, dog and man. Vergleichende Pharmakokinetik von Fenoterol-Hydrobromid bei Ratte, Hund und Mensch. Arzneimittelforschung 1972;22:1190-6. (P72-0067)
132. Buchelt L, Rominger KL. The pharmacokinetics and metabolism of Berotec (fenoterol) in man. Symp on Berotec, Victoria Falls, 13 Apr 1972 Med Proc 1972;18:15-20. (P72-0085)
133. Hildebrandt R, Wagner B, Preiss-Nowzohour K, Gundert-Remy U. Fenoterol metabolism in man: sulphation versus glucuronidation. Xenobiotica 1994;24(1):71-7. (P94-5655)
134. Ensing K, Zeeuw Rd, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol 1989;36(2):189-94. (P89-0571)
135. Cornelissen PJG, Ensing K, Zeeuw Rd, Nossent GD, Koeter GH. Pharmacokinetic studies of ipratropium bromide in healthy volunteers. (U86-0434)
136. Wahl D. Protein binding of SCH 1000. (U80-0219)
137. Sardi ED, MacGregor TR. Interspecies comparison of <sup>14</sup>C-ipratropium bromide protein binding. (U91-0206)

138. Foerster HJ, Kramer I, Pook K, Wahl D. Studies on pharmacokinetics and biotransformation of ipratropium bromide in rats and dogs. Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Ipratropiumbromid bei Ratte und Hund. *Arzneimittelforschung* 1976;26:992-1005. (P76-0064)
139. Adlung J, Hoehle KD, Zeren S, Wahl D. Studies on pharmacokinetics and biotransformation of ipratropium bromide in man. Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Ipratropiumbromid am Menschen. *Arzneimittelforschung* 1976;26:1005-10. (P76-0065)
140. Ensinger HA, Wahl D, Brantl V. Radioreceptor assay for determination of the antimuscarinic drug ipratropium bromide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:459-62. (P88-1059)
141. Walker SA. Berodual solution MDI with HFA-134a preliminary inhalation tolerance study in dogs. (U94-0184)
142. Ding A, Peil H. Quantitative determination of Ipratropium bromide in plasma and urine by radioreceptor assay. (U94-0282)
143. Walker SA. Berodual solution MDI with HFA-134a: 14 day inhalation toxicity study in dogs. (U94-0478)
144. Ding A, Rominger KL, Peil H. Plasma levels of fenoterol and ipratropium bromide in the Berodual/MDI inhalation range finding study in beagle dogs using the new propellant HFA-134a. Toxicokinetic portion of trial no. IRI 653273. (U95-0024)
145. McDonald P, Walker SA. Berodual solution MDI with HFA-134a: 13 week inhalation toxicity study in dogs. (U95-0208)
146. Ding A, Rominger KL, Weckesser G. Plasma levels of fenoterol and ipratropium bromide in the Berodual/MDI 13 week inhalation toxicity study in dogs using the new propellant HFA-134a. Toxicokinetic portion of trial no. IRI 653451. (U96-2019)
147. Muacevic G. Acute toxicity of the combination IK 6 in white rats and mice. 2012. (U78-0085)
148. Engelhardt A, Traunecker W. Bronchospasmolytic, tachycardic (guinea pigs) and acute toxic effect (mice) of the combination TH 1165a/Sch 1000 (IK 6) after i.v. injection. (U79-0116)
149. Koellmer H. IK 6 (powder mixture) acute toxicity study to determine the LC 50 after inhalation in rats. (U82-0234)
150. Unknown. Acute inhalation toxicity to the rat of SCH 1000. (U73-0130)
151. Kast A. Acute toxicity of SCH 1000 in rats, mice and rabbits. (U74-0105)
152. Ganz H, Weisse I. Acute oral toxicity test (LD 50) with the anticholinergic substance SCH 1000 BR in beagles. (U75-0146)
153. Ganz H. Acute intravenous toxicity study (LD 50) with the anticholinergic agent SCH 1000 BR in beagles. (U75-0148)
154. Koellmer H, Knappen F. Acute oral and intravenous toxicity of the anticholinergic agent SCH 1000 BR in the mouse and rat. (U75-0155)

155. Schuster. Comparison of the therapeutic effectiveness of Ba-253-BR metered aerosol, fenoterol metered aerosol and Atrovent metered aerosol during a 2-week treatment in patients with chronic obstructive bronchitis. (U80-0030)
156. Paul W. Sch-1000-BR Hydrate (Charge-No. 406353) Acute Toxicity Study after Oral Administration in Chbb: THOM (SPF) Rats. (U85-0169)
157. Atkinson JE, Daly IW. An acute subcutaneous toxicity study of ipratropium bromide and isoproterenol singly and in combination in rats. (U90-0382)
158. Kast A, Tsunenari Y, Nishikawa J. Acute toxicity of Th 1165a (Berotec) in rats, mice and rabbits. (U73-0092)
159. Kast A, Nishikawa J. Acute toxicity study with fenoterol in comparison with orciprenaline and salbutamol in rats. (U77-0067)
160. Kast A. Acute inhalation toxicity study with Fenoterol-hydrobromide metered aerosol in rats. (U78-0120)
161. Nishikawa J, Kast A. Oral acute toxicity study with Fenoterol-hydrobromide in comparison with Orciprenaline-sulfate and Salbutamol-hemisulfate in fasted mice. (U79-0146)
162. Schuster A. Th-1165a solution for inhalation (with increased metabisulphite content) Investigation of acute toxicity after intravenous administration to Chbb: NMRI (SPF) mice. (U85-0210)
163. Koellmer H. Acute toxicity by inhalation - LC50 determination in rats with 0,1 % Berotec solution (final formulation). (U87-0497)
164. Koellmer H, Ganz H, Froelke W, Guenard J, Weisse J, Sandersleben Jv. 32-day subacute i.v. toxicity study of the combination TH 1165 a and SCH 1000 BR in beagles. (U78-0081)
165. Koellmer H. IK-6 Powder aerosol Toxicological inhalation study in dogs, duration 13 weeks. (U84-0699)
166. Herbst M. Supplemental Experiment to Report Th 1165 a, Batch I. in Oral Administration (Determination of Potassium Rhythm). (U66-0063)
167. Stoetzer H. Subacute toxicity investigations on Th 1165 A administered intravenously in dogs. (U66-0064)
168. Stoetzer H. Subacute Toxicity Tests with Th 1165 A on Dogs, by the Oral Route. (U66-0068)
169. Stoetzer H. Subacute toxicity studies with the substance Th 1165 a, given orally to rats. (U66-0070)
170. Leuschner F, Leuschner A, Schwerdtfeger A. Chronic tolerance of Th 1165a - Batch VIII - in beagle hounds following peroral administration. (U68-0014)
171. Unknown. Six-week subacute inhalation exposure - Rats. (U68-0074)
172. Unknown. Safety evaluation by repeated inhalation exposure to rats for five weeks. (U69-0023)
173. Stötzer H. Subacute toxicity testing of the substance Th 1165a-Br , 6 weeks of oral administration in beagle dogs. (U72-0115)
174. Ganz H, Herbst M, Weisse I, Froelke W, Guenard J. Subacute toxicity testing of the substance TH 1165 BR - 13 weeks - oral administration - in foxhounds. (U73-0101)

175. Boissier JR. Toxicological and pharmacological Expert Opinion Th 1165 a metered aerosol. (U74-0057)
176. Kast A. Subacute toxicity with TH 1165 A (Berotec) on rats, oral administration. (U74-0061)
177. Kast A. Chronic toxicity of TH 1165 a on rats, oral administration per feed. (U74-0067)
178. Redmond NI ea. A study of the subacute toxicity of inhaled compound TH-1165 A in the beagle dog. (U75-0088)
179. Cobb LM, Offer JM, Cherry CP, Rose PH. The administration of Th 1165a to rats by inhalation over a period of 26 weeks. (U76-0092)
180. Unknown. 6 week-toxicity study with "TH 1165a" on rats - oral application with drinking water. (U78-0128)
181. Kast A. Oral toxicity study with fenoterol-hydrobromide (Th 1165a) in rats dosed during 6 months. (U78-0129)
182. Kast Aea. Oral toxicity study with Fenoterol-hydrobromide (TH 1165a) in comparison with salbutamol-hemisulfate and orciprenalin-sulfate in rats dosed during 5 weeks. (U78-0131)
183. Koellmer Hea. Subacute toxicity inhalation test TH 1165a powder aerosol in dogs, 13 weeks. (U79-0184)
184. Stoetzer H. Subacute Toxicity with Sch 1000 on Rats. Oral Administration. (U67-0111)
185. Stoetzer Hea. Subacute Toxicity Studies of the Compound Sch 1000. Subcutaneously Administered to Rats. (U67-0112)
186. Unknown. Study Report (A 0287/023). One-Month Toxicity Study of SCH 1000 Orally Administered to Dogs. (U67-0118)
187. Unknown. Tables and Graphs for Study Report (A 0287/026). One Month-Toxicity Study of Subcutaneously Administered SCH 1000 in Dogs. (U67-0120)
188. Stoetzer Hea. First chronic toxicity test of the substance SCH 1000 in rats following oral administration. (U70-0230)
189. Stoetzer H. Chronic toxicity studies II with the compound SCH 1000 BR in rats following peroral administration. (U70-0232)
190. Stoetzer Hea. Chronic toxicity test in dogs of the substance SCH 1000 BR using oral administration. (U70-0233)
191. Stoetzer Hea. Chronic toxicity study with the substance SCH 1000 BR using oral administration in male dogs for a period of 52 weeks. (U71-0084)
192. Stoetzer Hea. Subacute toxicity study of SCH 1000 BR in male dogs following oral administration duration 13 weeks. (U72-0199)
193. Unknown. 3-month toxicity study of SCH 1000 administered in aerosol form to dogs. (U73-0142)
194. Unknown. The administration of SCH 1000 to rats by inhalation over a period of 26 weeks. (U74-0113)

195. Kast A. Subacute toxicity with compound Sch 1000 on rats, oral administration. (U75-0147)
196. Kast A. Subacute toxicity with compound SCH 1000-br per inhalation on rats. (U75-0151)
197. Kast A. Chronic toxicity with compound SCH 1000-br on rats, oral administration per feed. (U75-0160)
198. Koellmer H, Froelke W, Guenard J. Subacute toxicity study of SCH 1000-Br metered dose inhaler with inhalant administration to rats Duration: 6 weeks. (U78-0176)
199. Koellmer H. Subacute toxicological inhalation study with SCH 1000-BR powder aerosol in dogs, 13 weeks duration. (U80-0216)
200. Kreuzer H, Froelke W, Guenard J, Tilov T. Chronic toxicity study of the compound SCH 1000 br in rats (oral administration. (U80-0218)
201. Koellmer Hea. Sch 1000 BR: 4-week intravenous toxicity study in beagles. (U82-0274)
202. Niggeschulze A. Tetratological study of the compound SCH 1000 in rabbits (Small Russian Breed). (U68-0086)
203. Niggeschulze A. Teratological study of SCH 1000 in rats and mice. (U68-0087)
204. Niggeschulze A. Tetratological study of the compound Sch 1000 in Rats (Supplementary repeat study). (U68-0089)
205. Klingspohr HJ. Evaluation of the tocolytic effects and tolerability of Th 1165a during therapeutic use in premature labor. (U72-0112)
206. Kast A. Teratological testing with SCH 1000-br on rats, oral administration. (U75-0150)
207. Niggeschulze A. Teratological Tests of Th 1165a on Rabbits (White New Zealands). (U67-0103)
208. Unknown. Safety evaluation by a teratological study in rats. (U70-0134)
209. Niggeschulze A, Stoetzer H. Assay of the substance Th 1165a on fertility and general reproductive performance in rats. (U70-0135)
210. Niggeschulze A. Teratological testing of the substance TH 1165 a in rats. (U70-0137)
211. Benigno P. Pharmacological characteristics and tolerability of 1-(3,5-dihydroxyphenyl) -2-[(3-(4-hydroxyphenyl)] propylamino ethane, a newly synthesized substance with sympathomimetic action - preliminary investigations. (U72-0096)
212. Kast A. Teratological testing with TH 1165 A on rats, oral administration. (U74-0062)
213. Kast A. Teratological testing with TH 1165a on rabbits, oral administration. (U74-0065)
214. Niggeschulze A, Stoetzer H. Testing of compound TH 1165a for teratogenicity in rabbits (Repeat experiment). (U74-0069)
215. Niggeschulze A, Stoetzer H. Study of the substance Th 1165a for possible effects on fertility and general reproductive function in rats (repeated experiment). (U75-0089)

216. Unknown. Effect of TH 1165a (administered by inhalation) on pregnancy of the New Zealand white rabbit. (U75-0099)
217. Unknown. Effect of TH 1165a metered aerosol on pregnancy of the rat. (U76-0089)
218. Niggeschulze A. Teratogenicity study of the compound TH 1165a in mice. (U77-0175)
219. Nishimura Mea. Reproduction and teratology studies with Fenoterol (TH 1165a) in rats dosed per gastric intubation during the period of organogenesis. (U79-0176)
220. Nishimura M, Tsunenari Y, Kast A. Reproduction study with Fenoterol hydrobromide (TH 1165a) in rats dosed per gastric intubation before mating and during early period of gestation. (U79-0180)
221. Baumeister M, Ueberberg H. Mutagenicity studies with Berotec in the plate incorporation assay (Ames test). (U78-0117)
222. Aonuma S, Okabe M. Mutagenicity tests on fenoterol hydrobromide (TH 1165a). (U78-0122)
223. Ellenberger J. Fenoterol hydrobromide (Th-1165-a) micronucleus test in mice. (U85-0005)
224. MacGregor DB, Brown AG, Riach CG. TH-1165-A: Mouse lymphoma mutation assay. (U85-0118)
225. Ellenberger J. Fenoterol hydrobromide (TH-1165-A) Testing for point mutagenic activity with salmonella-typhimurium. (U85-0148)
226. Holmstrom M, MacGregor DB. Th-1165-a: chromosomal aberrations assay with human lymphocytes in-vitro. (U85-0162)
227. Heidemann A, Miltenburger HG. Detection of gene mutations in somatic mammalian cells in culture: HGPRT-test with V79 cells. (U86-0359)
228. Ellenberger J. Fenoterol hydrobromide (TH-1165-a) Further studies on point mutagenic activity in Salmonella-typhimurium. (U86-0380)
229. Holmstrom M, MacGregor DB. Fenoterol hydrobromide: chromosomal aberrations with human lymphocytes in-vitro. (U86-0410)
230. MacSheehy T, Nunziata A. Unscheduled DNA synthesis (UDS) in HE LA S3 cells in-vitro. (U86-0488)
231. Heidemann A. Chromosome aberrations in cells of Chinese hamster cell line V79. (U86-0492)
232. Hoshina Kea. Antigenicity and mutagenicity tests of bronchospasmodila or Ipratropium bromide (SCH 1000). (U78-0177)
233. Baumeister M. Mutagenicity study of the compound SCH 1000 BR (AMES-test). (U80-0217)
234. Ellenberger J. Investigation of the point mutagenic activity of SCH 1000-BR in Salmonella typhimurium. (U80-0224)
235. Holmstrom M, McGregor DB, Cuthbert JA. Micronucleus test of SCH 1000 br project no. 703292 and extension 1. (U81-0206)
236. McGregor DB, Willins MJ. Dominant lethal study in mice of SCH 1000. (U81-0207)

237. McGregor DB, Willins MJ. Cytogenetic study in chinese hamsters. (U81-0208)
238. Chesterman H, Skerrett K, Allen TR, Street AE, Prentice DE, Owen RA. Inhalation toxicity study in Beagle dogs (Repeated daily dosage for 28 days). Apr 26, 1978. (U78-0082)
239. Kreuzer H, Ganz H, Guenard J, Froelke W, Notman J. Subacute toxicity study of IK 6 (combination of substances SCH 1000 and TH 1165 a) in the rat with oral administration 13 weeks duration. (U79-0138)
240. Kreuzer H, Weisse I. Kanzerogenitaetsuntersuchung der Substanz Sch 1000 Br an Maeusen bei peroraler Applikation Dauer - 107 Wochen -. (U81-0209)
241. Kreuzer Hea. Kanzerogenitaetsuntersuchung der Substanz Sch 1000 Br an Ratten bei peroraler Applikation Dauer - 114 Wochen -. (U81-0210)
242. Colbert WE, Wilson BF, Williams PD, Williams GD. Relationship between in vitro relaxation of the costouterine smooth muscle and mesovarial leiomyoma formation in vivo by beta-receptor agonists. Arch Toxicol 1991;65:575-9. (R96-3646)
243. Sells DM, Gibson JP. Carcinogenicity studies with medrohalol hydrochloride in rats and mice. Toxicol Pathol 1987;15(4):457-67. (R96-3647)
244. Unknown. Report A 0287/1559: carcinogenicity study with "TH 1165 a" on rats, oral administration with drinking water, volume 1 + volume 2; Addendum: evaluation of blood smears; Addendum: electron microscopy. (U82-0252)
245. Unknown. Report A 0287/1561 inhalation carcinogenicity study with TH 1165 A on rats vol. I; Addendum: evaluation of blood smears. (U83-0217)
246. Westen H, Frith CH, Meyer D, Weisse I, Notman J, Peil H, et al. Carcinogenicity study with TH-1165-A on mice - Oral administration with drinking water. 2.Evaluation of blood smears. 3.Evaluation of the neoplastic response of the uterus in Charles River CD-1 female mice. 4.Pathology report. 5. Comments on the histopathological findings. 6.In-vitro effect of fenoterol in mouse uterus. 7.Effect of fenoterol compared with salbutamol in mice and rat uteri in-vitro. (U85-0219)