

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Salbutamol-CT Dosieraerosol**

0,1 mg/Sprühstoß; Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß zu 0,025 ml Suspension und Treibmittel enthält 0,12 mg Salbutamol-sulfat.

Dies entspricht einer vom Mundrohr abgegebenen Menge von 0,09 mg Salbutamol.

Sonstige Bestandteile: Norfluran, Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis.

Salbutamol-CT Dosieraerosol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren (für die Anwendung bei Kleinkindern und Kindern unter 5 Jahren siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Hinweis:

Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Soweit vom Arzt nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche:
1 Einzeldosis = 1–2 Sprühstöße
△ 0,1–0,2 mg Salbutamol.

Kinder ab 5 Jahren:
1 Einzeldosis = 1 Sprühstoß
△ 0,1 mg Salbutamol.

- Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis inhaliert.
- Im Zusammenhang mit einer Dauerbehandlung sollte vorzugsweise die jeweilige Einzelanwendung hinsichtlich Zeitpunkt und Dosis entsprechend Auftreten und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) unter Berücksichtigung der folgenden Dosierungsempfehlungen und in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden zur Inhalation oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.
Bei Auftreten von Atemnot wird eine Einzeldosis inhaliert.
- Zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem All-

ergenkontakt wird eine Einzeldosis, wenn möglich etwa 10–15 min vorher, inhaliert.

- Bei einem akuten Anfall von Luftnot führt in den meisten Fällen bereits das 1-malige Inhalieren zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot 5–10 min nach Inhalation der 1. Einzeldosis nicht spürbar gebessert haben, kann eine weitere Einzeldosis genommen werden. Kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch eine 2. Einzeldosis nicht behoben werden, können weitere Einzeldosen erforderlich werden. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.
- Falls eine Dauerbehandlung mit β_2 -Sympathomimetika für notwendig befunden wird, beträgt die Dosierung 1 Einzeldosis 3–4-mal/Tag. Sie sollte von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 4 h betragen.

Die Sicherheit, nicht jedoch die Wirksamkeit, von **Salbutamol-CT Dosieraerosol** bei Kindern unter 5 Jahren ist als vergleichbar mit derjenigen bei Kindern über 5 Jahren erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Tagesgesamtdosis soll 1,0 mg Salbutamol 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.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren bestimmt.

Warnhinweis:

Kommt es trotz der verordneten Behandlung zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie gegebenenfalls durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln – entzündungshemmende wie Kortikoide, die Bronchien erweiternde wie Theophyllin – oder eine Änderung der Dosierung neu festzulegen. Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosen 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 (Elektrolyt-Verschiebung) und muss deshalb vermieden werden.

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

Spezielle Therapiehinweise:

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, den Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika wie Salbutamol selbst zu erhöhen.

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

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika wie Salbutamol ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung. In dieser Situation muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie des Therapieerfolges der atemwegserweiternden und entzündungshemmenden Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z. B. durch regelmäßige Messung der max. Atemstoßstärke mittels Peak-flow-Meter.

Gemäß Bedienungsanleitung inhalieren:

- (1) Die Schutzkappe vom Mundstück abnehmen.



- (2) Das Dosieraerosol senkrecht halten und kräftig schütteln. Langsam und so tief wie möglich ausatmen.



- (3) Das Dosieraerosol zwischen Daumen und Zeige- bzw. Mittelfinger mit dem Behälterboden nach oben halten und das Mundstück mit den Lippen fest umschließen.



Salbutamol-CT Dosieraerosol

- (4) Langsam und tief einatmen und dabei mit Beginn der Einatmung den Aluminiumbehälter des Dosieraerosols kräftig nach unten drücken (Sprühstoß nicht vor Beginn der Einatmung auslösen!). Atem ca. 10 Sekunden anhalten, Mundstück absetzen und langsam durch die Nase ausatmen. Gegebenenfalls die Inhalation wiederholen. Danach die Schutzkappe wieder aufsetzen.



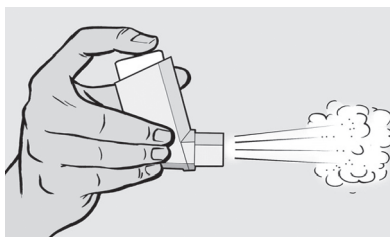
Reinigungsanleitung des Kunststoffgehäuses beachten!

Das Kunststoffgehäuse sollte 3–4-mal wöchentlich gemäß folgender Anleitung gereinigt werden. Nur so lässt sich eine mögliche Verstopfung der kleinen Öffnung im Innern des Mundstücks vermeiden, durch die der Wirkstoff freigesetzt wird.

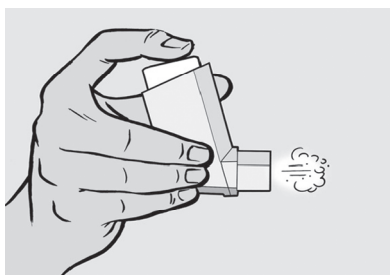
- Aluminiumbehälter des *Salbutamol-CT Dosieraerosol* aus dem Kunststoffgehäuse nehmen. Der Aluminiumbehälter mit dem Wirkstoff wird nicht gereinigt und soll nicht unter Wasser gehalten werden!
- Schutzkappe vom Mundstück abnehmen.
- Mundstück und Schutzkappe sollen für mindestens 30 Sekunden unter fließendem warmen Wasser gespült werden. Das Wasser soll nacheinander von beiden Richtungen durch die Öffnungen einlaufen, damit eine mögliche Verstopfung der kleinen Öffnung im Innern des Mundstücks freigesetzt werden kann.
- Wasser kräftig abschütteln. Die Kunststoffteile müssen vollständig an der Luft trocknen, wenn möglich über Nacht.
- Aluminiumbehälter mit dem Wirkstoff erst wieder in das Mundstück setzen, wenn es trocken ist. Es muss darauf geachtet werden, dass der Ventilstift des Aluminiumbehälters in die dafür vorgesehene Öffnung des Mundstücks geschoben wird.
- Danach trockene Schutzkappe aufsetzen.

Sollte *Salbutamol-CT Dosieraerosol* wieder benötigt werden, bevor die Kunststoffteile vollständig getrocknet sind, wird das Restwasser kräftig abgeschüttelt und der Aluminiumbehälter in das Mundstück gesetzt. Vor der Inhalation der üblichen Dosis, sollte 2-mal in die Luft gesprüht werden. Anschließend wird das Mundstück erneut wie oben beschrieben gereinigt und vollständig an der Luft getrocknet bevor der Aluminiumbehälter wieder eingesetzt wird. Danach trockene Schutzkappe aufsetzen.

So funktioniert *Salbutamol-CT Dosieraerosol* richtig:



Falls *Salbutamol-CT Dosieraerosol* nicht richtig funktioniert, wird mit dem Sprühstoß keine oder eine zu geringe Dosis freigesetzt:



Falls *Salbutamol-CT Dosieraerosol* nicht richtig funktioniert, ist folgendes zu beachten:

- Salbutamol-CT Dosieraerosol* enthält mindestens 200 Sprühstöße. Sollte schon nach wenigen Anwendungen durch Druck auf den Boden des Aluminiumbehälters keine oder eine zu geringe Dosis freigegeben werden, sollte
 - das Mundstück nach oben beschriebener Reinigungsanleitung gesäubert und vollständig getrocknet werden.
 - geprüft werden, ob der Ventilstift des Aluminiumbehälters in die dafür vorgesehene Öffnung des Mundstücks geschoben wurde.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und ist vom Arzt individuell zu entscheiden.

Hinweise:

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen. Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes anwenden.

Die Wirkung bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten ist nicht immer gewährleistet.

Übermäßiger Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika-Inhalaten, wie Salbutamol, kann gesundheitsschädigend sein (siehe Warnhinweis unter 4.2.).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Salbutamol sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und tachykarden Arrhythmien
- Einnahme von Herzglykosiden
- schwerer und unbehandelter Hypertonie
- Aneurysmen
- Hyperthyreose/Thyreotoxikose
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom
- Schwangerschaft und Stillzeit

Siehe auch 4.2.

Eine zunehmende Anwendung von kurzwirkenden inhalativen Bronchodilatoren, vor allem β_2 -Agonisten, zur Symptomkontrolle deutet auf eine Verschlechterung der Asthmakontrolle hin. In solchen Situationen sollte der Therapieplan des Patienten überprüft werden.

In Verbindung mit Sympathomimetika einschließlich Salbutamol kann es zu Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System kommen.

Eine Therapie mit β_2 -Agonisten kann zu einer potentiell schwerwiegenden Hypokaliämie führen.

Wie andere Beta-Agonisten kann Salbutamol bei manchen Patienten eine bedeutende Hypokaliämie herbeiführen.

Ebenso wie andere Beta-Adrenozeptor-Agonisten kann Salbutamol reversible metabolische Veränderungen induzieren, zum Beispiel einen Anstieg des Blutzuckerspiegels. Diabetische Patienten können einen solchen Anstieg des Blutzuckerspiegels möglicherweise nicht kompensieren, und es wurde über die Ausbildung einer Ketoazidose berichtet.

Wie bei anderen Inhalationstherapien sollte an die Möglichkeit eines paradoxen Bronchospasmus gedacht werden. In einem solchen Fall ist das Arzneimittel unverzüglich abzusetzen und durch eine andere Therapie zu ersetzen.

Die Anwendung von *Salbutamol-CT Dosieraerosol* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Salbutamol-CT Dosieraerosol* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Weiterhin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit Salbutamol vermindert werden. Hiermit ist jedoch im Allgemeinen erst bei höheren

Dosen zu rechnen, wie sie bei systemischer Gabe (als Tabletten oder Injektion/Infusion) üblich sind.

Eine wechselseitige Wirkungsverstärkung und ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen sind möglich bei gleichzeitiger Gabe von Salbutamol und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von Salbutamol und Digitalisglykosiden.

Monoaminoxidasehemmer, trizyklische Antidepressiva, Digoxin: Risiko verstärkter Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System.

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Salbutamol behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksenkung gerechnet werden (siehe Hinweise).

Hinweise:

Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte darauf geachtet werden, dass Salbutamol innerhalb von mindestens 6 h vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

Bei der Inhalation von Salbutamol in hohen Dosen kann der Blutzuckerspiegel ansteigen. Bei Diabetikern sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Bei hochdosierter Therapie mit Salbutamol kann eine Hypokaliämie auftreten.

Diese kann bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, insbesondere Methylxanthinen (z. B. Theophyllin), Kortikoiden, Diuretika oder Digitalisglykosiden, oder bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie noch verstärkt werden. Eine Kontrolle der Blutsalze ist angezeigt, damit ggf. Kalium zugeführt werden kann.

Bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen darf die Anwendung von diesen Arzneimitteln nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Überwachung) erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Salbutamol passiert die Plazentaschranke. Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen beim Menschen bekannt sind, sollte Salbutamol in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels nur nach besonders kritischer Indikationsstellung angewandt werden. Obwohl nicht völlig auszuschließen, ist eine tokolytische Wirkung bei inhalativer Anwendung von Salbutamol unwahrscheinlich.

Salbutamol zur Inhalation darf nicht zur Behandlung vorzeitiger Wehen angewendet werden.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Salbutamol unerwünschte Wirkungen auf das Neugeborene hat. Da Salbutamol in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur

nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen (siehe auch 5.3.).

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen, insbesondere bei höherer Dosierung, kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie bei Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 – < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 – < 1/100
selten	≥ 1/10.000 – < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

– Abhängig von der Dosierung und der individuellen Empfindlichkeit können gelegentlich auftreten:

Feinschlägiger Tremor, Übelkeit, Missempfindungen im Mund- und Rachenbereich, Schwitzen, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel sowie selten Muskelkrämpfe (diese Nebenwirkungen können sich bei Fortführung der Behandlung im Verlaufe von 1–2 Wochen zurückbilden).

– Weiterhin wurden beobachtet:

Tachykardie, Tachyarrhythmie, Palpitationen sowie in seltenen Fällen ventrikuläre Extrasystolen, Angina pectoris und Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung). Metabolische Veränderungen, wie Hypokaliämie, Hyperglykämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern.

– Vereinzelt ist über zentralnervös stimulierende Wirkungen nach Inhalation von Salbutamol berichtet worden, die sich in Übererregbarkeit, hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen sowie Halluzinationen äußerten. Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

– Es liegen Berichte über das Auftreten von paradoxen Bronchospasmen nach Gabe von inhalativen Arzneimitteln vor (siehe unter Hinweise).

– Sehr selten sind Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Juckreiz, Exanthem, Blutdruckabfall, Thrombopenie, Gesichtsoedem und Nephritis, beschrieben worden.

– Mit nicht bekannter Häufigkeit kann es zu Laktatazidose, Myokardischämie und Vorhofflimmern kommen.

– Nach Inhalation kann es zu einer Reizung im Rachenbereich und Husten kommen.

Hinweis:

Verschlimmert sich die Atemnot nach der Inhalation akut (paradoxe Bronchospastik),

so sollte die Behandlung sofort abgesetzt und der Behandlungsplan überprüft werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

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

Typische Symptome sind:

Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper. Gelegentlich sind nach exzessiven Salbutamol-Dosen psychotische Reaktionen beobachtet worden.

Bei Überdosierung von Salbutamol kann es verstärkt zu Verschiebungen von Kalium in den Intrazellulärraum mit der Folge einer Hypokaliämie sowie zu Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperketonämie und Laktatazidose kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung nach β -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Nachfolgend sind eine Reihe zu empfehlender Maßnahmen angeführt:

– Für den Fall, dass große Mengen des Arzneimittels geschluckt wurden, sollte eine Magenspülung erwogen werden. Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.

– Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven β -Rezeptorenblocker behandelt werden, hierbei ist jedoch ein erhöhtes Risiko für die Auslösung einer Bronchospastik bei Patienten mit Asthma bronchiale zu beachten.

– Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

– Im Falle von ausgeprägteren Blutdrucksenkungen ist eine Volumensubstitution (z. B. Plasmaersatzmittel) zu empfehlen.

Es muss mit der Entwicklung einer Hypokaliämie gerechnet werden, so dass entsprechende Kontrollen des Elektrolythaushaltes und ggf. Substitutionen zu empfehlen sind. Zu beachten ist dabei auch eine eventuell vorausgehende Behandlung mit anderen Pharmaka, die eine Hypokaliämie verursachen können.

Salbutamol-CT Dosieraerosol

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Broncholytikum/Antiasthmikum/ β -Sympathomimetikum

ATC-Code: R03AC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum. Es ist ein überwiegend selektiver β_2 -Adrenozeptor-Agonist, der sowohl die glatte als auch die quer gestreifte Muskulatur beeinflusst. Die muskulären Wirkungen bestehen u. a. in Relaxation der Bronchial- und Gefäßmuskulatur, des Uterus sowie Tremor der Skelettmuskulatur. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig und soll über Effekte auf das Adenylatcyclase-cAMP-System in der Weise ausgelöst werden, dass sich das Pharmakon über den β -adrenergen Rezeptor an die Zellmembran bindet und hierdurch eine Umwandlung von AMP in cAMP und, vermittelt über Guanosin-bindendes Nucleotid-Protein, eine Aktivierung der Proteinkinase-A bewirkt. Dies wiederum hat eine Vermehrung des Anteils an gebundenem intrazellulärem Calcium durch erhöhte Proteinphosphorylierung zur Folge, so dass das intrazellulär ionisierte Calcium nur vermindert verfügbar ist. Dies inhibiert die Aktin-Myosin-Bindung, so dass ein verminderter Spannungszustand der kontraktilen Elemente zu einer muskulären Relaxation führt.

β_2 -Agonisten, wie Salbutamol, haben außerdem einen antiallergischen Effekt über eine Hemmung der Freisetzung bronchokonstriktorischer Mediatoren aus Mastzellen wie Histamin, neutrophile chemotactic factor (NCF) und Prostaglandin D₂ (PGD₂). Diese Effekte sind sowohl durch *In-vitro*-Studien mit humanen Mastzellen als auch durch *In-vivo*-Untersuchungen mit Mediatorbestimmungen in Antigen-Provokations-Tests nachgewiesen worden. Ebenso wie bei der β -Adrenozeptor-Wirkung auf die Bronchialmuskulatur wird es bei der Regulierung der Mastzell-Funktion als wahrscheinlich angesehen, dass das cAMP-System als second messenger in Erscheinung tritt.

Als weitere Wirkung auf das Bronchialsystem konnte eine Steigerung der mukoziliären Clearance nachgewiesen werden, wobei Wirkungsmechanismus und klinische Relevanz noch nicht eindeutig geklärt sind.

Eine Stimulation von β_2 -Rezeptoren der Gefäßwände durch Salbutamol führt zu einer Vasodilatation vor allem in der Peripherie und infolgedessen zur reflektorischen Steigerung der Herzfrequenz, das Herzschlagvolumen wird hingegen nur wenig beeinflusst. Die Chronotropie von Salbutamol ist erheblich geringer im Vergleich zu β_1 -Rezeptor stimulierenden Substanzen, wie etwa Isoprenalin. Verschiedene Untersuchungen haben nach Vernebler-Inhalations- sowie parenteraler Anwendung von Salbutamol eine Senkung des diastolischen Blutdrucks gezeigt, während hinsichtlich des systolischen Blutdrucks uneinheitlich Anstiege bzw. Senkungen beobachtet wurden.

Darüber hinaus sind weit gefächerte metabolische Wirkungen von Salbutamol durch

eine Erregung von β_2 -Rezeptoren nachgewiesen worden. Hierzu zählen Anstiege der Blutkonzentrationen von freien Fettsäuren, Glycerol, Insulin, Laktat und Glukose sowie ein Absinken der Kaliumionenkonzentration. Der hypokaliämische Effekt korreliert nicht direkt mit dem Anstieg des Insulinspiegels und soll Folge einer direkten β_2 -Rezeptorstimulation sein, deren Wirkung über eine membrangebundene Na⁺-K⁺-ATPase vermittelt werden soll.

Nach Inhalation von Salbutamol tritt die bronchodilatatorische Wirkung nach 5–15 min ein, was auf eine lokale Wirkung hindeutet, während zum Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ein vergleichsweise geringer therapeutischer Effekt festzustellen ist. Eine maximale Verbesserung der Lungenfunktion wurde in verschiedenen Untersuchungen 1–2 h nach der Inhalation gemessen, die Wirkungsdauer wurde mit 3–4 h festgestellt.

Klinische Prüfungen bei Kindern unter 4 Jahren

Klinische Studien bei Kindern (SB020001, SB030001, SB030002) zeigen, dass die Anwendung des Dosier-Aerosols in der empfohlenen Dosierung bei Patienten unter 4 Jahren mit Bronchospasmus verbunden mit reversibler obstruktiver Atemwegserkrankung ein Verträglichkeitsprofil aufweist, das mit der Anwendung bei Kindern über 4 Jahre, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen vergleichbar ist.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 20 Monaten kann die Wirkung von Salbutamol verringert sein oder fehlen.

Untersuchungen hinsichtlich der Möglichkeit eines Wirksamkeitsverlustes (Tachyphylaxie) bei Langzeitanwendung von Salbutamol kamen zu keinem übereinstimmenden Ergebnis.

Im Falle eines Wirksamkeitsverlustes bei längerfristiger Anwendung kann die kombinierte Anwendung mit Glukokortikoiden die verminderte Ansprechbarkeit der β_2 -Rezeptoren wieder erhöhen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Metabolisierung von Salbutamol verlaufen in Lunge und Gastrointestinaltrakt unterschiedlich.

Nach der Inhalation gelangen etwa 10–20% des Wirkstoffes in die tieferen Bronchialwege, während sich der Rest im Mund und oberen Abschnitt des Atemtraktes absetzt und sukzessive verschluckt wird. In verschiedenen Untersuchungen wurde nach inhalativer Anwendung von Salbutamol ein im Vergleich zur peroralen Applikation ähnlicher, jedoch zeitlich verzögerter Plasmaspiegelverlauf sowie ein ähnliches Konzentrations-Verhältnis von Salbutamol zu seinen Metaboliten gefunden. Der maximale Plasmaspiegel wird demzufolge nach 3–5 h erreicht, und das Verhältnis von freiem Wirkstoff zu Metaboliten beträgt etwa 1:4, womit es als sehr wahrscheinlich anzusehen ist, dass die gemessenen Plasmakonzentrationen dem nach Verschlucken resorbierten Wirkstoffanteil entsprechen. Nach Inhalation von Salbutamol mit Hilfe eines Verneblers in 3 Dosisstufen von 1,5, 3 und 7,5 mg wurden

mittlere maximale Plasmaspiegel von jeweils 0,2, 1,1 und 2,5 ng/ml gemessen.

Der Wirkungseintritt sowie der maximale therapeutische Effekt erscheinen nach inhalativer Anwendung im Vergleich zur peroralen Gabe erheblich rascher (Wirkungseintritt 5–15 min nach der Inhalation), dabei zeigt der Plasmaspiegel keine Korrelation mit der pharmakodynamischen Zeitwirkungskurve.

Salbutamol wird nach oraler Verabreichung gut (zu ca. 85%) resorbiert, zwischen 58 und 78% der Substanz werden innerhalb von 24 h und 65–84% innerhalb von 72 h mit dem Urin ausgeschieden. Die Substanz wird zu einem erheblichen Teil präsystemisch in der Darmwand sowie der Leber metabolisiert. Im Gegensatz z. B. zu Isoprenalin ist Salbutamol kein Substrat für die Catechol-O-Methyltransferase und Monoamin-Oxidase. Die Metabolisierung erfolgt hingegen im Wesentlichen über eine Sulfat-Konjugation, als Hauptmetabolit wurde ein 4'-O-Sulfatester identifiziert, der wahrscheinlich in der Darmmukosa gebildet wird und pharmakologisch inaktiv ist.

Nach Verabreichung von Salbutamol-Tabletten bei Erwachsenen konnte Salbutamol bereits nach 30 min im Serum nachgewiesen werden, die maximale Plasmakonzentration wurde nach 2–3 h festgestellt. Dabei betrug die Ratio von freiem Salbutamol zu Metabolit 1:5. Es wurde über maximale Plasmakonzentrationen nach einer oralen Einzeldosis von 4 mg Salbutamol von 10–16,9 ng/ml berichtet, die Plasmahalbwertszeit wurde zwischen 2,7 und 5 h bestimmt.

Die Proteinbindung beträgt etwa 10%, das spezifische scheinbare Verteilungsvolumen $3,4 \pm 0,6$ l/kg. In einer späteren Studie wurde ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen von 156 l ermittelt. Dieses hohe Verteilungsvolumen ist durch eine extensive Verteilung in die Gewebe zu erklären, die durch tierexperimentelle Untersuchungen erhärtet wurde.

Die totale Plasma-Clearance nach i. v.-Infusion wurde mit 6,6–7,7 ml/min/kg bestimmt. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren, wobei das Verhältnis von freiem Salbutamol zu Metaboliten von der Art der Anwendung abhängig ist. Nach oraler Gabe findet sich dabei vorwiegend die metabolisierte (55% als Sulfatester), nach i. v.-Gabe die nicht-metabolisierte Form. Nach einer Pulver-Inhalation im empfohlenen Dosisbereich folgt das Exkretionsmuster dem nach oraler Gabe, während nach Inhalation höherer Dosen die Ausscheidung eines relativ höheren Anteils der unveränderten Substanz eine größere pulmonale Resorption widerspiegelt.

Die Plazentagängigkeit von Salbutamol wurde *in vitro* ebenso wie *in vivo* nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

● Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe auch 4.9.).

- **Chronische Toxizität**

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) mit unterschiedlicher Applikationsart (p.o., p.inhal.) durchgeführt. Daraus ergaben sich keine Hinweise auf toxische Effekte.

- **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

Unter Langzeitgaben von sehr hohen Dosen an Ratten kommt es, wie auch bei anderen β -Sympathomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

- **Reproduktionstoxizität**

Reproduktionstoxikologische Studien an 3 Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben.

Embryo- bzw. fetotoxische Effekte (verringertes Geburtsgewicht, gesteigerte Mortalitätsrate) wurden bei Ratten bei Tagesdosen von 50 mg/kg beobachtet. Fertilitätsstörungen bei männlichen oder weiblichen Ratten traten bis zu einer Dosis von 50 mg/kg/Tag nicht auf.

Für den Menschen liegen über eine Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von Salbutamol als Tokolytikum beschrieben worden.

Hinweis:

Salbutamol-Dosieraerosole auf FCKW-Treibgasbasis werden seit über 20 Jahren therapeutisch verwendet. Die von der IPACT-I (International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicological Testing of HFA-134a) koordinierten Studien haben belegt, dass Norfluran (FKW-134a) sich auszeichnet als Ersatz für die bislang verwendeten FCKW-Treibgase in Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen eignet.

Toxikologische Studien an Ratten und Hunden mit der inhalativen Anwendung von Suspensionen aus Salbutamolsulfat, Ethanol und Norfluran (FKW-134a) zeigten ein vergleichbares Sicherheits- und Toxizitätsprofil wie die bislang verwendeten Produkte auf FCKW-Basis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran, Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Behälter steht unter Druck!

Vor Hitze, direkter Sonneneinstrahlung und Frost schützen!

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen!

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Druckbehältnis besteht aus einem Aluminiumdruckbehälter, einem Bepak Dosierventil (25 μ l), einer Polypropylen-Sprühvorrichtung, bestehend aus einem Kern- und Mundstück sowie einer Verschlusskappe.

Packung mit 1 Dosieraerosol mit 8,5 g Suspension und Treibmittel (entsprechend mindestens 200 Sprühstößen zu je 0,1 mg Salbutamol)

Packung mit 2 Dosieraerosolen mit 8,5 g Suspension und Treibmittel (entsprechend mindestens 200 Sprühstößen zu je 0,1 mg Salbutamol)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

45316.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. März 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

August 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt