

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Salbutamol STADA® Inhalat 5 mg/ml Lösung für einen Vernebler

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung (= 20 Tropfen) enthält 6 mg Salbutamolsulfat, entsprechend 5 mg Salbutamol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung für einen Vernebler
Klare farblose Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Hinweise:

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

Salbutamol STADA® ist nur angezeigt, wenn sich niedriger dosierte β_2 -Sympathomimetika-haltige Arzneimittel zur Inhalation bei der Behandlung der Atemnot als nicht ausreichend erwiesen haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Soweit vom Arzt nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Schulkinder folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Schulkinder:

1 Einzeldosis = 5–10 Tropfen (entsprechend 1,25–2,5 mg Salbutamol).

Patienten, die zu Hause mit einem elektrischen Aerosolgerät inhalieren, verdünnen die verordnete Tropfenanzahl mit 3 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung (Entnahme der physiologischen Kochsalzlösung aus einem sterilen Vorratsbehältnis mit Hilfe einer sterilen, graduierten 5 ml Einmalspritze mit Kanüle).

- Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird 1 Einzeldosis (1,25–2,5 mg Salbutamol) 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 1 Einzeldosis (1,25–2,5 mg Salbutamol) inhaliert.

- Zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarer Allergenkontakt wird 1 Einzeldosis (1,25–2,5 mg Salbutamol), wenn möglich etwa 10–15 Minuten vorher, inhaliert.
- Bei einem akuten Anfall von Luftnot führt in den meisten Fällen bereits das einmalige Inhalieren zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot 5–10 Minuten nach Inhalation der ersten Einzeldosis nicht spürbar gebessert haben, kann eine weitere Einzeldosis inhaliert werden. Kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch eine zweite 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 3–4mal pro Tag. Sie sollte von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 3 Stunden betragen.
- Die Tagesgesamtdosis soll 60 Tropfen (15 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.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren mit einem elektrischen Verneblergerät bestimmt.

Die Lösung darf nicht zur Injektion oder Einnahme verwendet werden.

Ältere Patienten

Siehe Erwachsene und Schulkinder.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Öffnen Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig in Pfeilrichtung drehen. Nach Gebrauch Verschluss wieder fest zu drehen.

Gemäß Bedienungsanleitung inhalieren:

Patienten, die zu Hause mit einem elektrischen Verneblergerät inhalieren, verdünnen die verordnete Tropfenanzahl mit 3 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung (Entnahme der physiologischen Kochsalzlösung aus einem sterilen Vorratsbehältnis mit Hilfe einer sterilen, graduierten 5 ml Einmalspritze mit Kanüle).

Die Inhalation erfolgt über einen Zeitraum von etwa 15 Minuten. Nicht aufgebrauchte Reste der Inhalationslösung im Inhaliergerät sollen vernichtet werden.

Aufgrund der Konstruktionsart vieler Aerosolgeräte ist es möglich, dass vernebelte Inhalationslösung in die nähere Umgebung des Gerätes gelangt. Die Inhalation von Salbutamol STADA® sollte deshalb in gut belüfteten Räumen erfolgen. Dies gilt insbesondere für Krankenzimmer, in denen mehrere Patienten gleichzeitig Aerosolgeräte benutzen.

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

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 anwenden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Salbutamol STADA® 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
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom.

Salbutamol sollte nicht als einzige Therapie bei Patienten mit persistierendem Asthma eingesetzt werden.

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika, wie Salbutamol STADA®, ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung.

Kommt es trotz Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, 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. 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 kardialen Nebenwirkungen, insbesondere in Verbindung mit Elektrolyt-Verschiebungen (Hypokaliämie) und muss deshalb vermieden werden.

Bei der Anwendung von Sympathomimetika, einschließlich Salbutamol, können kardiovaskuläre Effekte auftreten. Aufgrund von Daten aus der Marktbeobachtung nach Zulassung sowie aus publizierter Literatur gibt es Hinweise auf das seltene Auftreten von myokardialer Ischämie im Zusammenhang mit Salbutamol. Patienten mit einer zugrun-

de liegenden schweren Herzerkrankung (z. B. ischämischer Herzerkrankung, Arrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz), die Salbutamol erhalten, sollten dringend darauf hingewiesen werden ärztlichen Rat zu suchen, wenn sie Schmerzen in der Brust oder Symptome einer sich verschlimmernden Herzerkrankung feststellen. Bei der Beurteilung von Symptomen wie Atemnot und Brustschmerzen ist besondere Sorgfalt erforderlich, da diese entweder respiratorischer oder kardialer Herkunft sein können.

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.

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

Sehr selten ist über eine Laktatazidose in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen von kurzwirksamen Beta-Sympathomimetika berichtet worden, die intravenös oder über einen Vernebler inhaliert wurden, hauptsächlich bei Patienten, die wegen einer akuten Asthmaexazerbation behandelt wurden (siehe Pkt. 4.8 Nebenwirkungen). Ein Anstieg des Serumlaktatspiegels kann zu Dyspnoe und kompensatorischer Hyperventilation führen, die fälschlicherweise als ein Hinweis auf ein Versagen der Asthma-therapie missinterpretiert und zu unangemessener Intensivierung der Therapie mit kurzwirksamen Beta-Sympathomimetika führen kann. Deshalb wird empfohlen, die Patienten auf die Entwicklung von erhöhten Serumlaktatspiegeln und nachfolgender metabolischer Azidose zu überwachen.

Zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z. B. durch regelmäßige Messung der max. Atemstoßstärke mittels Peak-Flow-Meter.

Es ist in einzelnen Fällen über die Auslösung von Glaukomanfällen bei Patienten mit Engwinkelglaukom berichtet worden, die mit einer Kombination von Salbutamol und Ipratropiumbromid bzw. Oxitropiumbromid behandelt wurden. Bei Vorliegen eines Engwinkelglaukoms sollte daher bei einer kombinierten Behandlung von Salbutamol mit Anticholinergika besonders darauf geachtet werden, dass das Inhalat nicht mit den Augen in Berührung kommt.

Die Anwendung von Salbutamol STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Salbutamol STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Benzalkoniumchlorid kann Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Salbutamol STADA® 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 STADA® 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 STADA® und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika.

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

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Salbutamol STADA® 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 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

Bei hochdosierter Therapie mit Salbutamol STADA® 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Salbutamol passiert die Plazentaschranke. Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen beim Mensch bekannt sind, sollte Salbutamol in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels nur nach besonders kritischer Indikationsstellung angewandt werden. Das Gleiche gilt wegen der Wehen hemmenden Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

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.

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

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind:

Tremor, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Palpitationen. Diese Nebenwirkungen können sich bei Fortführung der Behandlung im Verlaufe von 1–2 Wochen zurückbilden.

Untersuchungen

Anstieg des Blutzuckerspiegels von Insulin und Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung).

Herzerkrankungen

Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien (einschließlich atriale Fibrillationen), Extrasystolen, Myokardiale Ischämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten, paradoxe Bronchospasmen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Missempfindungen im Mund-, Rachenbereich.

Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes

Schwitzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Myalgie, Muskelkrämpfe.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypokaliämie, Hyperglykämie.

Es ist sehr selten über eine Laktatazidose bei Patienten berichtet worden, die zur Behandlung einer akuten Asthmaexazerbation Salbutamol intravenös oder vernebelt erhielten.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen (u. a. Juckreiz, Urtikaria, Exanthem, Hypotonie, Angio-ödem).

Psychiatrische Erkrankungen

Nervosität, Hyperaktivität, Schlafstörungen, Halluzinationen (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahren).

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

Symptome einer Intoxikation
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, 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 Intrazellularraum mit der Folge einer Hypokaliämie sowie zu Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hyperketonämie kommen.

Therapie einer Intoxikation
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.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Broncholytikum/Antiasthmikum/ β_2 -Sympathomimetikum
ATC-Code: R 03A C02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum. Es ist ein überwiegend selektiver β_2 -Adrenozeptor-Agonist, der sowohl die glatte als auch die quergestreifte 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 Nukleotid-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 chemotactive factor (NCF) und Prostaglandin D₂ (PGD-2). Diese Effekte sind sowohl durch *In-vitro*-Studien mit humanen Mastzellen als auch durch *In-vivo*-Studien 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 uneinheitliche Anstiege bzw. Senkungen beobachtet wurden.

Darüber hinaus sind weitgefächerte 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 ist nicht direkt mit dem Anstieg des Insulinspiegels korreliert 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 Minuten ein, was auf eine lokale Wirkung hindeutet, während zum Zeitpunkt der maxi-

malen Plasmakonzentration ein vergleichsweise geringer therapeutischer Effekt festzustellen ist. Eine maximale Verbesserung der Lungenfunktion wurde in verschiedenen Untersuchungen 1–2 Stunden nach der Inhalation gemessen, die Wirkungsdauer wurde mit 3–4 Stunden festgestellt.

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 Konzentrationsverhältnis von Salbutamol zu seinen Metaboliten gefunden. Der maximale Plasmaspiegel wird demzufolge nach 3–5 Stunden 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 drei Dosisstufen von 1,5 mg, 3 mg und 7,5 mg wurden mittlere maximale Plasmaspiegel von jeweils 0,2 ng/ml, 1,1 ng/ml 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 Minuten 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 Stunden und 65–84% innerhalb von 72 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die Substanz wird zu einem erheblichen Teil präsystemisch in der Darmwand sowie in 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 Minuten im Serum nachgewiesen werden, die maximale Plasmakonzentration wurde nach 2–3 Stunden 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 Stunden 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 Plasmaclearance 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 finden 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

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von Salbutamol. 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.

Reproduktionstoxikologische Studien an drei Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Salbutamol ergeben. Embryo- bzw. fetotoxische Effekte (verringertes Geburtsgewicht, gesteigerte Mortalitätsrate) wurden bei der Ratte 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 die Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von Salbutamol als Tokolytikum beschrieben worden.

Zur Anwendung beim Menschen während Schwangerschaft und Stillzeit siehe Pkt. 4.6.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Schwefelsäure 10%, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Packung kann die Lösung in der gut verschlossenen Originalflasche und vor Licht geschützt 3 Monate aufbewahrt werden. Danach nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche Typ III mit Polypropylen-Verschluß und Polyethylen-Tropfeinsatz Originalpackung mit 10 ml Lösung für einen Vernebler

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer(n)

41117.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17.11.1997/ 26.03.2003

10. Stand der Information

Januar 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin