Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat

Lösung für einen Vernebler
Wirkstoff: Salbutamolsulfat (Ph.Eur.) 1,5 mg/2,5 ml, entspr. Salbutamol 1,25 mg/2,5 ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Einzeldosisbehältnis mit 2,5 ml Lösung enthält 1,5 mg Salbutamolsulfat (Ph.Eur.), entsprechend 1,25 mg Salbutamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Atemwegsobstruktion wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente.

Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachten Asthmaanfällen.

Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren (für die Anwendung bei Kleinkindern und Kindern unter 4 Jahren siehe Abschnitt 4.2).

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

Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat ist nur angezeigt, wenn sich niedriger dosierte $ß_2$-Sympathomimetika-haltige Arzneimittel zur Inhalation bei der Behandlung der Atemnot als nicht ausreichend erwiesen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

1 Einzeldosis = gebrauchsfertiger Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses mit 2,5 ml Lösung für einen Vernebler (entsprechend 1,25 mg Salbutamol).

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (im Alter von 4 bis 11 Jahren) gelten folgende Empfehlungen

- Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis inhaliert. 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.
- Zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt wird eine Einzeldosis, wenn möglich etwa 10-15 min vorher, inhaliert.

Die Tagesgesamtdosis soll 6 Einzeldosen (7,5 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.

Ältere Personen
Siehe Erwachsene, Jugendliche und Kinder (im Alter von 4 bis 11 Jahren).

Kinder und Jugendliche
Für die Anwendung bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Kindern (im Alter von 4 bis 11 Jahren) gelten die oben beschriebenen Dosierungsangaben.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* bei Kindern ab 18 Monaten und unter 4 Jahren ist vergleichbar mit anderen inhalativen Salbutamol Darreichungsformen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Andere Darreichungsformen sind möglicherweise für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren besser geeignet.

Salbutamol führt zu einer kurz-wirkenden(4-6 Stunden) Bronchodilatation, wobei die Wirkung rasch einsetzt (innerhalb von 5 Minuten).
Die Dosis sollte individuell angepasst werden.

Die Wirkung von vernebeltem Salbutamol ist bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten nicht immer gewährleistet. Da eine vorübergehende Hypoxämie auftreten kann, sollte eine zusätzliche Sauerstofftherapie ggf. berücksichtigt werden.

Art und Dauer der Anwendung
Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren mit einem elektrischen Verneblergerät bestimmt.
Die Lösung für einen Vernebler darf nicht zur Injektion oder Einnahme verwendet werden.

Gemäß Bedienungsanleitung inhalieren:
Zum Öffnen des Einzeldosisbehältnisses wird der obere beschriftete Teil abgedreht.

Die Lösung für einen Vernebler ist gebrauchsfertig und braucht nicht mehr verdünnt zu werden. Die Inhalation der Lösung erfolgt über einen Zeitraum von ca. 10 Minuten. Nicht aufgebrauchte Reste der Lösung im Inhaliergerät sind zu vernichten.

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

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.

Übermäßiger Gebrauch von ß2-Sympathomimetika-Inhalaten, wie Salbutamol, kann gesundheitsschädigend sein.

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-ratiopharm® Fertiginhalat 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

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

Patienten, denen eine regelmäßige entzündungshemmende Therapie verschrieben wird (z. B. inhalative Kortikosteriode), sollten darauf hingewiesen werden, ihre entzündungshemmenden Arzneimittel auch dann weiter anzuwenden, wenn die Symptome nachlassen und sie *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* nicht benötigen.

Ein vermehrter Gebrauch kurzwirksamer Bronchodilatoren, insbesondere Beta-2-Agonisten zur Linderung der Symptome, deutet auf eine Verschlechterung der Asthma-Kontrolle hin und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, so schnell wie möglich medizinischen Rat einzuholen. Eine Überprüfung des Therapieplanes sollte in diesem Fall durchgeführt werden.

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

Patienten, die Salbutamol mehr als zweimal pro Woche „nach Bedarf" anwenden – die prophylaktische Anwendung vor dem Sport nicht mitgezählt – sollten im Hinblick auf eine angebrachte Therapieanpassung erneut untersucht werden (d. h. Symptome am Tag, nächtliches Erwachen und Einschränkung der Alltagsaktivität aufgrund von Asthma), da bei diesen Patienten das Risiko eines übermäßigen Gebrauchs von Salbutamol besteht.

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.

Falls akute Asthmasymptome nach einer zweiten Inhalation nicht gelindert oder sogar schlimmer werden, sollte unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Eine Therapie mit β2-Agonisten kann zu einer potentiell schwerwiegenden Hypokaliämie führen, vorwiegend bei parenteraler Gabe bzw. Verabreichung über einen Vernebler. Besondere Vorsicht ist bei akutem schwerem Asthma geboten, da diese Wirkung durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika sowie durch eine Hypoxie noch verstärkt werden kann. In solchen Situationen wird daher zu einer Überwachung der Kaliumspiegel im Serum geraten.

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

Bei der Inhalation von *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* in hohen Dosen kann der Blutzuckerspiegel ansteigen. Bei Diabetikern sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden. Eine gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden kann diesen Effekt verstärken.

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 Vorsicht geboten, wenn akute Asthmaanfälle oder eine Verschlechterung von schwerem Asthma behandelt werden, da nach Anwendung hoher Dosen von Salbutamol in Notfallsituationen über erhöhte Serumlaktatwerte und selten über das Auftreten einer Laktatazidose berichtet worden ist. Dies ist durch die Reduzierung der Salbutamoldosis reversibel.

Kardiovaskuläre Effekte können durch die Anwendung von Sympathomimetika einschließlich Salbutamol beobachtet werden. Aus Daten nach der Markteinführung und Fachveröffentlichungen liegen Hinweise auf ein seltenes Auftreten einer Myokardischämie im Zusammenhang mit Salbutamol vor. Patienten mit schweren Herzerkrankungen (z. B. ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmie oder schwere Herzinsuffizienz), die Salbutamol zur Behandlung einer Atemwegserkrankung erhalten, sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass beim Auftreten von Brustschmerzen oder anderen Symptomen einer sich verschlimmernden Herzerkrankung sofort ärztlicher Rat einzuholen ist. Vorsicht ist bei der Bewertung von Symptomen wie Dyspnoe und Brustschmerz geboten, da diese entweder respiratorischen oder kardiologischen Ursprungs sein können.
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.

Es sollte eine Einweisung der Patienten in die korrekte Anwendung von Salbutamol und des Verneblers erfolgen. Kinder und ihre Bezugspersonen sollten so schnell wie möglich aufgefordert und darin geschult werden, anstelle einer Gesichtsmaske ein Mundstück zu verwenden.

Die Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Durch eine Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* als Dopingmittel können schwerwiegende Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* und ß-Rezeptorenblockern führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von ß-Rezeptoren-Blockern bei Patienten mit Asthma bronchiale das Risiko der Auslösung schwerer Bronchospasmen birgt.

Weiterhin kann die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* 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-ratiopharm® Fertiginhalat* und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika.

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

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* 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 hochdosierter Therapie mit *Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat* 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.

Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminooxidasehemmern und trizyklischen Antidepressiva kann das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen erhöhen.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Salbutamol passiert die Plazentaschranke. 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. Tierexperimentelle Studien haben bei der Ratte in sehr hoher Dosierung Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
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. 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-Risikoabwägung empfohlen.

Fertilität
Es liegen keine Informationen über die Wirkungen von Salbutamol auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Tieren gab es keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat für einen Vernebler hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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 oder unbekannt
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist von der Dosierung und der individuellen Empfindlichkeit abhängig. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind: Änderungen des Geschmacksempfindens (schlechter, unangenehmer und ungewöhnlicher Geschmack), Beschwerden am Verabreichungsort (Reizung im Mund und Rachenbereich, Zungenbrennen), feinschlägiger Tremor (meist an den Händen), Übelkeit, Schwitzen, Unruhe, Kopfschmerzen und Schwindel. Diese Nebenwirkungen können sich bei Fortführung der Behandlung im Verlauf von 1–2 Wochen zurückbilden.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeit einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Bronchospasmus, Hypotonie und Kollaps

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Hypokaliämie
Sehr selten: Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Hyperglykämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Hyperaktivität (vor allem bei Kindern)
Nicht bekannt: Nervosität, Schlafstörungen, Halluzinationen (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahren)

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Muskeltremor, Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Schwindel

Herzerkrankungen
Häufig: Tachykardie
Gelegentlich: Palpitationen
Sehr selten: Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen
Nicht bekannt: Myokardischämie* (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen
Selten: Periphere Vasodilatation
Nicht bekannt: Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: Paradoxer Bronchospasmus
Nicht bekannt: Missempfindungen im Mund- und Rachenbereich, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Reizung im Mund- und Rachenbereich

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Nicht bekannt: Myalgien

* Spontanmeldungen nach der Marktzulassung, daher gilt die Häufigkeit als unbekannt

Kinder und Jugendliche
Es ist über zentralnervöse stimulierende Wirkungen nach der 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.

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, 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, Hyperketonämie und Laktatazidose kommen.

b) Therapie einer Überdosierung

Die Behandlung nach ß-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 ß-Sympathomimetikums günstig beeinflussen.
- Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven ß-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/Antiasthmatikum/$ß_2$-Sympathomimetikum

ATC-Code: R03AC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum. Es ist ein überwiegend selektiver $ß_2$-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 Adenylat-cyclase-cAMP-System in der Weise ausgelöst werden, dass sich das Pharmakon über den ß-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.

$ß_2$-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-Untersuchungen mit Mediatorbestimmungen in Antigen-Provokations-Tests nachgewiesen worden. Ebenso wie bei der ß-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 $ß_2$-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 $ß_1$-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 weitgefächerte metabolische Wirkungen von Salbutamol durch eine Erregung von $ß_2$-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 $ß_2$-Rezeptorstimulation sein, deren Wirkung über eine Membran gebundene Na+-K+-ATPase vermittelt werden soll.

Nach Inhalation von Salbutamol tritt die bronchodilatorische 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.

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 Glukokorticoiden die verminderte Ansprechbarkeit der $ß_2$-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 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 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-Methyl-transferase 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 + 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

Nach subkutaner Gabe von 0,025-2,5 mg/kg an CD-1-Mäuse kam es bei 4,5 % (0,25 mg/kg) bzw. 9,3 % (2,5 mg/kg) der Feten zur Bildung von Gaumenspalten (circa 0,1 der bzw. die klinisch zur Inhalation empfohlene maximale Tagesdosis basierend auf mg/m2). In einer Reproduktionsstudie wurden bei 37 % der Kaninchenfeten Missbildungen des Schädels festgestellt, nachdem die Muttertiere 50 mg/kg oral erhalten hatten (die circa 80-fache klinische Dosis auf oben genannter Grundlage).

Bei einer Studie zur Untersuchung der Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit von Ratten mit Verabreichung oraler Dosen von 2 und 50 mg/kg/Tag wurden mit Ausnahme einer Reduktion der Anzahl entwöhnter Tiere, die bis Tag 21 postpartal bei 50 mg/kg/Tag überlebten, keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität, die embryofetale Entwicklung, die Größe des Wurfs, das Geburtsgewicht oder die Wachstumsrate festgestellt.

Es wurde gezeigt, dass hohe Dosen von β-Adrenozeptor-Agonisten Leiomyome des Mesovariums bei Ratten induzieren. Beim Menschen wurden keine derartigen Befunde festgestellt.
Die Befunde hinsichtlich der Teratogenität bei Kaninchen unter hoher systemischer Exposition und die Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums bei Ratten werden nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Schwefelsäure 10 %, Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Einzeldosisbehältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Einzeldosisbehältnissen zu je 2,5 ml Lösung für einen Vernebler. In der Packung sind jeweils 10 Einzeldosisbehältnisse zusammen in einem Beutel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

25599.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. August 1996
Datum der Verlängerung der Zulassung: 8. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig