

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### **Salbutamol-ratiopharm®** **Inhalationslösung**

5 mg/ml Lösung für einen Vernebler

Wirkstoff: Salbutamolsulfat (Ph.Eur.) 6 mg/ml, entspr. Salbutamol 5 mg/ml

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung für einen Vernebler (entspr. 20 Tropfen) enthält 6 mg Salbutamolsulfat (Ph.Eur.), entsprechend 5 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® Inhalationslösung** 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® Inhalationslösung** ist nur angezeigt, wenn sich niedriger dosierte  $\beta_2$ -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.

Soweit vom Arzt nicht anders verordnet gelten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (im Alter von 4 bis 11 Jahren) folgende Dosierungsempfehlungen:

- Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis inhaled. 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, inhaled.

Siehe Tabelle unten

#### Ältere Personen

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

#### 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:

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

Die Inhalation erfolgt über einen Zeitraum von etwa 15 min. 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-ratiopharm® Inhalationslösung** sollte deshalb in gut belüfteten Räumen erfolgen. Dies gilt insbesondere für Krankenzimmer, in denen mehrere Patienten gleichzeitig Aerosolgeräte benutzen.

#### Anwendung von Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung in Verbindung mit künstlicher Beatmung:

**Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung** kann auch im Verhältnis 1:50 oder 1:100 mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden (0,1 mg oder 0,05 mg Salbutamol/ml).

Die verdünnte Lösung für einen Vernebler kann mit einem elektrischen Aerosolgerät in Verbindung mit einem Überdruckbeatmungsgerät oder einer geeigneten Inhalationsmaske verabreicht werden.

Bei Patienten mit schwerem Bronchialkrampf empfiehlt sich eine Verabreichung von 1–2 mg Salbutamol/h durch künstliche Überdruckbeatmung mit Unterbrechungen

(intermittierende Überdruckbeatmung) und mit sauerstoffangereicherter Luft. Die Luftmenge je Atemzug (Atemzugvolumen) sollte mindestens 300–400 ml betragen. Hierzu kann eine Erhöhung des Einatemungsdruckes bis zu 40 cm Wassersäule erforderlich sein. Wenn der Bronchialkrampf nachlässt – im Allgemeinen nach etwa 15 min – und das Befinden des Patienten sich bessert, sollte der Einatemungsdruck auf 15–20 cm Wassersäule herabgesetzt werden.

#### 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® Inhalationslösung** bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben 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.

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  $\beta_2$ -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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung** sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, hypertropher obstruktiver

	<b>Einzeldosis</b>	<b>Tagesgesamt- und Tagesmaximaldosis</b>
<b>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren</b>	5–10 Tropfen (entsprechend 1,25–2,5 mg Salbutamol)	60 Tropfen (entsprechend 15 mg Salbutamol)
<b>Kinder im Alter von 4–11 Jahren</b>	4–8 Tropfen (Maximaldosis 8 Tropfen) (entsprechend 1–2 mg Salbutamol)	30 Tropfen (entsprechend 7,5 mg Salbutamol)
Eine höhere Dosierung lässt im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen kann aber erhöht werden		

Kardiomyopathie und tachykarden Arrhythmien.

- Einnahme von Herzglykosiden
- schwerer und unbehandelter Hypertonie
- Aneurysmen
- Hyperthyreose
- schwer kontrollierbare Diabetes mellitus
- Phäochromozytom

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

Ein ansteigender Bedarf von  $\beta_2$ -Sympathomimetika wie **Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung** 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.

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

Bei der Inhalation von **Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung** in hohen Dosen kann der Blutzuckerspiegel ansteigen. Bei Diabetikern sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

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

Benzalkoniumchlorid kann Bronchospasmen hervorrufen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von **Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung** und  $\beta$ -Rezeptorenblockern führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von  $\beta$ -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® Inhalationslösung** 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® Inhalationslösung** und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika.

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

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

duktionstoxizität 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.

#### 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

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 – < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1000 – < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 – < 1/1000
<b>sehr selten</b>	≤ 1/10.000 oder unbekannt
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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.

**Generalisierte Störungen:**

Kopfschmerzen, Schwindel, Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen (u. a. Juckreiz, Urticaria, Exanthem, Hypotonie, Angioödem)

**Herz-Kreislaufsystem:**

Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien (einschließlich atrialer Fibrillationen), Extrasystolen, Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)

Nicht bekannt: Myokardischämie.

**Stoffwechsel/Elektrolyte:**

Hypokaliämie, Hyperglykämie, Anstieg des Blutzuckerspiegels von Insulin

**Nervensystem/Psych:**

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

**Muskel- und Skelettsystem:**  
Myalgien, Muskelkrämpfe

#### **Respirationstrakt:**

Missempfindungen im Mund- und Rachenbereich, Husten paradoxe Bronchospasmen

#### **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  $\beta$ -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  $\beta$ -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.
- Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven  $\beta$ -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/ $\beta_2$ -Sympathomimetikum

ATC-Code: R03AC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum. Es ist ein überwiegend selektiver  $\beta_2$ -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  $\beta$ -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.

$\beta_2$ -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 D<sub>2</sub> (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  $\beta$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_1$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -Rezeptorstimulation sein, deren Wirkung über eine Membran gebundene  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -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.

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  $\beta_2$ -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  $3,4 \pm 0,6$  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

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von Salbutamol. Unter Langzeitgabe von sehr hohen Dosen von Salbutamol an Ratten kommt es, wie auch bei anderen  $\beta$ -Sympathomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

Reproduktionstoxikologische Studien an 3 Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Salbutamol ergeben. Embryo- bzw. fetotoxische Effekte (verringertes Ge-

burtsgewicht, gesteigerte Mortalitätsrate) wurden bei der Ratte nach oraler Gabe von 50 mg/kg/Tag beobachtet. Fertilitätsstörungen bei männlichen und weiblichen Ratten traten bis zu einer Dosis von 50 mg/kg/Tag nicht auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid (0,1 mg/ml), Gereinigtes Wasser, Schwefelsäure 25 %

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch der Flasche kann die Lösung in der gut verschlossenen Flasche und vor Licht geschützt 6 Wochen 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

Packung mit 10 ml Lösung für einen Vernebler  
Packung mit 30 ml (3 × 10 ml) Lösung für einen Vernebler  
Packung mit 100 ml (10 × 10 ml) Lösung für einen Vernebler

### 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

25592.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
29. April 1996

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
8. Oktober 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt