

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salbutamol-ratiopharm[®] Inhalationslösung

5 mg/ml Lösung für einen Vernebler

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung für einen Vernebler (entspr. 20 Tropfen) enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).

Salbutamol-ratiopharm[®] Inhalationslösung ist bei Patienten angezeigt, die bei akutem schwerem Asthma oder anderen schweren obstruktiven Atemwegserkrankungen eine höher konzentrierte Salbutamolösung inhalieren müssen.

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).

Hinweis:

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

Salbutamol-ratiopharm[®] Inhalationslösung 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

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

1 Einzeldosis = 10 Tropfen Lösung für einen Vernebler (entsprechend 2,5 mg Salbutamol)

Eine Einzeldosis kann bei Bedarf auf 5 mg erhöht werden. Die Behandlung kann 4-mal täglich wiederholt werden.

- Zur **Akutbehandlung** plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis inhaliert.
- Bei **Auftreten von Atemnot** wird 1 Einzeldosis inhaliert.

- Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt wird eine Einzeldosis, wenn möglich 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 4 Minuten nach Inhalation der 1. Einzeldosis nicht spürbar gebessert haben, kann eine weitere Einzeldosis inhaliert 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.
- Sollte eine Behandlung über Tage hinweg durchgeführt werden müssen (z. B. akute Exazerbation), so ist die empfohlene Dosis: 1 Einzeldosis 3- bis 4-mal pro Tag. Sie sollte von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens 4 Stunden betragen.

Bei Erwachsenen können höhere Dosen, bis zu 40 mg pro Tag, unter strenger ärztlicher Kontrolle im Krankenhaus zur Behandlung von schwerwiegenden Obstruktionen der Atemwege verabreicht werden. Die Tagesgesamtdosis soll 40 mg nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

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 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.

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 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 Vorratsbehältnis mit Hilfe einer sterilen, graduierten Einmalspritze mit Kanüle).

Die Inhalation erfolgt über einen Zeitraum von etwa 10 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-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 Einatmungsdruckes 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 Einatmungsdruck auf 15-20 cm Wassersäule herabgesetzt werden.

Kinder

Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes anwenden.

Dauer der Anwendung

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.

Übermäßiger Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika-Inhalaten, wie Salbutamol, kann gesundheitsschädigend sein (siehe Abschnitt 4.4).

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[®] Inhalationslösung sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Tachykardie und tachykarden Arrhythmien.
- Einnahme von Digitalisglykosiden
- schwerer und unbehandelter Hypertonie
- Aneurysmen
- Hyperthyreose
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom

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

Ein ansteigender Bedarf von Beta₂-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 gegebenenfalls 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.

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

Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosen beim akuten Anfall, aber auch der Tagesdosis kann gefährlich sein wegen der kardialen Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg), insbesondere in Verbindung mit Elektrolytverschiebungen (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 zugrunde 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-ratiopharm® Inhalationslösung 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 Abschnitt 4.8). Ein Anstieg des Serumlaktatspiegels kann zu Dyspnoe und kompensatorischer Hyperventilation führen, die fälschlicherweise als ein Hinweis auf ein Versagen der Asthmatherapie missinterpretiert werden und zu unangemessener Intensivierung der Therapie mit kurzwirksamen Beta-Sympathomimetika führen können. Deshalb wird empfohlen, die Patienten auf die Entwicklung von erhöhten Serumlaktatspiegeln und nachfolgender metabolischer Azidose zu überwachen.

Wie bei anderer inhalativer Therapie kann durch die Anwendung von Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Verstärkung des Giemens auftreten. In diesem Fall sollte sofort entweder mit einer anderen Darreichungsform oder mit einem anderen inhalativen Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt behandelt werden. Die Behandlung mit Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung soll unverzüglich abgebrochen, der Patient vom Arzt untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet 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.

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

Benzalkoniumchlorid

Benzalkoniumchlorid kann Bronchospasmen hervorrufen, insbesondere bei Patienten mit Asthma.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung und β -Rezeptorenblockern führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von β -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.

Auch Substanzen, die ihrerseits sympathomimetische Effekte verstärken, wie L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin oder Alkohol, können die Herz-Kreislauf-Regulation im Zusammenwirken mit Salbutamol beeinflussen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Substanzen vom Typ der Mutterkornalkaloide, wie z. B. Ergotamin, und Salbutamol sollte nur mit Vorsicht erfolgen, da die wechselseitige Beeinflussung der Vasomotorik individuell schwer voraussagbar ist und diese ebenso zu vasokonstriktischen wie -dilatatorischen Reaktionen führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Salbutamol-ratiopharm® Inhalationslösung und Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Salbutamol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Bei der gleichzeitigen Gabe von Procarbazin kann es zu hypertonen Reaktionen kommen.

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 Stunden 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 Elektrolyte ist angezeigt, damit gegebenenfalls Kalium zugeführt werden kann.

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. 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

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 im verstärkten Maß bei Behandlungsbeginn sowie bei Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Juckreiz, Urtikaria, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Kollaps	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie*	Selten
	Laktatazidose**	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor, Kopfschmerzen	Häufig
	Hyperaktivität	Sehr selten
Herzkrankheiten	Tachykardie	Häufig
	Herzklopfen	Gelegentlich
	Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolie, Myokardiale Ischämie [#]	Sehr selten

Salbutamol-ratiopharm[®] Inhalationslösung

ratiopharm

Gefäßerkrankungen	periphere Vasodilatation	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	paradoxe Bronchospasmus [§]	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Reizung im Mund oder Rachenbereich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Gelegentlich

* Unter der Therapie mit Beta2-Agonisten kann es möglicherweise zu einer sehr ausgeprägten Hypokaliämie kommen.

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

siehe auch Abschnitt 4.4.

§ Wie bei anderer inhalativer Therapie kann durch die Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] Inhalationslösung* ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Verstärkung des Giemens auftreten.

In diesem Fall sollte sofort entweder mit einer anderen Darreichungsform oder mit einem anderen inhalativen Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt behandelt werden.

Die Behandlung mit *Salbutamol-ratiopharm[®] Inhalationslösung* soll unverzüglich abgebrochen, der Patient vom Arzt untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet werden

(siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Symptome einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung treten die bereits genannten Nebenwirkungen sehr schnell und gegebenenfalls 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.

Vor allem können nach oraler Intoxikation gastrointestinale Beschwerden, einschließlich Übelkeit, auftreten.

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 Hyperglykämie, Hyperlipidämie, und Hyperketonämie kommen.

Bei hohen therapeutischen Dosen und Überdosierung von kurzwirksamen Beta-Sympathomimetika ist über eine Laktatazidose berichtet worden. Daher kann eine Überwachung der Patienten auf die Entwicklung von erhöhten Serumlaktatspiegeln und nachfolgender metabolischer Azidose angezeigt sein (insbesondere bei einer Tachypnoe, die trotz des Abklingens anderer Anzeichen eines Bronchospasmus, wie Giemen, andauert oder sich verschlechtert).

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

- 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 gegebenenfalls 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/ β_2 -Sympathomimetikum

ATC-Code: R03AC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes Beta-Sympathomimetikum mit vorwiegender β_2 -Selektivität, eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Tragen.

Salbutamol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen, sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur. Salbutamol hemmt auch die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen.

Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar, wobei der Wirkungsmechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist.

Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatzyklase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem 3', 5'-Adenosinmonophosphat (c-AMP) kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt.

Einfluss auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) sowie relative Hypokaliämie durch Erhöhung der K^+ -Aufnahme in die Skelettmuskulatur sind pharmakologische Effekte, die vor allem unter höheren Dosen zur Geltung kommen.

Salbutamol besitzt eine hohe Bronchoselektivität. Seine Wirkungen auf das Herz - wie Steigerung der Kontraktilität, Anstieg der Herzfrequenz (positiv inotroper und chronotroper Effekt) - sind hauptsächlich durch direkte Wirkung auf β_1 -Rezeptoren und durch Reflex-Stimulation aufgrund der peripheren Vasodilatation zu erklären.

Nach Inhalation von Salbutamol tritt die bronchodilatatorische Wirkung nach wenigen Minuten ein.

Angaben über die Möglichkeit eines Wirksamkeitsverlustes (Tachyphylaxie) bei Langzeit-Anwendung von Salbutamol sind widersprüchlich. Es scheint, dass ein solcher Wirksamkeitsverlust individuell auftreten kann. In einem solchen Fall kann die Kombination mit Glukokortikoiden die verminderte Ansprechbarkeit der β_2 -Rezeptoren wieder normalisieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lunge und Gastrointestinaltrakt verhalten sich bei der Resorption und Metabolisierung von Salbutamol unterschiedlich.

Nach Inhalation aus einem Dosier-Aerosol gelangen etwa 10 bis 20% des Salbutamols in die tieferen Abschnitte der Bronchien, während der Rest der Dosis sich im oberen Teil des Atemtraktes und im Mund absetzt und sukzessive verschluckt wird.

Da nach der Inhalation der Plasmaspiegel überwiegend durch die enterale Resorption des geschluckten Anteiles zustande kommt, korreliert der Serumspiegel nicht mit der pharmakodynamischen Zeitwirkungskurve. Mit äquipotenten oralen Dosen verglichen, liegen die inhalativen Plasmaspiegel um den Faktor 500 bis 1.000 niedriger und zeigen einen verzögerten zeitlichen Verlauf, ähnlich dem nach oraler Gabe. Die inhalative Wirkung tritt demgegenüber wesentlich rascher ein.

Salbutamol wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und zum Teil im Gastrointestinaltrakt und in der Leber metabolisiert. Im Plasma liegt der Stoff als freies Salbutamol und als Metabolit vor. Das freie Salbutamol ist voll wirksam, während der Metabolit kaum β -stimulierende Eigenschaften aufweist.

Bei Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Salbutamol wurden 64 bis 98% der verabreichten Dosen innerhalb von 72 Stunden im Urin, 10 bis 12% in den Faeces ausgeschieden. Etwa 55% der Radioaktivität im Urin entstammt dem Sulfatester, der als Hauptmetabolit des Salbutamols beim Menschen identifiziert wurde. Diese hohe Exkretionsrate zeigt, dass Salbutamol im Organismus nicht gespeichert wird.

Die biologische Halbwertszeit von Salbutamol im Serum beträgt nach intravenöser Infusion im Steady State etwa 6 Stunden.

Salbutamol passiert die Plazentaschranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD₅₀)

Maus, oral	> 2.000 mg/kg
Maus, i.v. (Schwanzvene)	70,5 mg/kg für 75,3 mg/kg für
Ratte, oral	> 2.000 mg/kg
Ratte, i.v. (Schwanzvene)	61,5 mg/kg für 59,0 mg/kg für

Chronische Toxizität

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine chronische Toxizität. Hunde, Ratten und Mäuse erhielten maximale orale Dosen von 25 mg/kg/Tag (Hund), 50 mg/kg/Tag (Ratten und Mäuse) über einen Zeitraum von 12, 30 bzw. 24 Monaten.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Unter Langzeitgabe von sehr hohen Dosen 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.

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potential.

Reproduktionstoxikologie

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential 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.

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.

Bei einigen Kaninchenfeten wurden Missbildungen des Schädels festgestellt, nachdem die Muttertiere während der gesamten Tragezeit 50 mg/kg/Tag oral erhalten hatten. Aus Untersuchungen an Mäusen sind widersprüchliche Angaben darüber bekannt, ob für diese Tierart ein Zusammenhang zwischen der subkutanen Gabe von Salbutamol und dem Auftreten von fetalen Gaumenspalten besteht.

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 Abschnitt 4.6.

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 x 10 ml) Lösung für einen Vernebler

Packung mit 100 ml (10 x 10 ml) Lösung für einen Vernebler

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig