INFECTOPHARM

BRONCHOSPRAY® novo

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bronchospray® novo 0,1 mg / Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Sprühstoß à 30 mg Aerosol enthält 0,12 mg Salbutamolsulfat, entsprechend 0,1 mg Salbutamol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Druckgasinhalation, Suspension
Homogene, cremeweiße bis gräulichweiße Suspension.

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.

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

Bronchospray novo ist zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Soweit vom Arzt nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren folgende Dosierungsempfehlungen:

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

Kinder 4–12 Jahren
1 Einzeldosis = 1 Sprühstoß = 0,1 mg Salbutamol

Zur Akutbehandlung plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis inhaliert. Sollte sich die Atemnot 5–10 Minuten nach Inhalation der ersten Einzeldosis nicht spürbar gebessert haben, kann eine weitere Einzeldosis genommen werden. Kann ein schwerer Anfall von Atemnot auch durch eine zweite 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 Minuten vorher, inhaliert. Die Tagesgesamtdosis für Erwachsene soll 0,8 mg Salbutamol nicht überschreiten. Für Kinder soll die Tagesgesamtdosis 0,4 mg Salbutamol nicht überschreiten. Eine höhere Dosierung lässt im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen kann aber steigen.

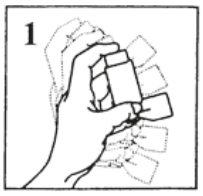
Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren bestimmt.

Ältere Personen
Siehe Erwachsene und Jugendliche.

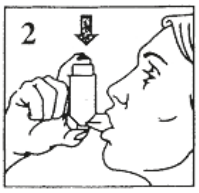
Art und Dauer der Anwendung
Vor dem ersten Gebrauch und wenn das Bronchospray novo zwei Wochen oder länger nicht benutzt wurde, werden zunächst 4 Sprühstöße in die Luft abgegeben.

Gemäß Bedienungsanleitung inhalieren

1. Schutzkappe abnehmen.
2. Gut schütteln (vgl. Abb. 1).



3. Tief ausatmen. Das offene Ende des Mundstückes in den Mund einführen.
Der Boden des Wirkstoffbehältnisses muss dabei nach oben zeigen, unabhängig von der Körperposition, in der inhaliert wird.
Nach Möglichkeit sollte die Anwendung im Sitzen oder Stehen erfolgen. Die Lippen müssen das Mundstück fest umschließen (vgl. Abb. 2).



4. Langsam und gleichmäßig tief durch den Mund einatmen und dabei durch Druck auf den Boden des Wirkstoffbehältnisses eine Dosis freigeben. Der Wirkstoff muss unbedingt mit dem Einatmungsstrom möglichst tief in den Bronchialbereich gebracht werden.
5. Den Atem für mindestens 10 Sekunden anhalten, bevor langsam ausgeatmet wird.

Sind mehrere aufeinander folgende Inhalationen erforderlich, werden die Schritte 2 bis 5 wiederholt.

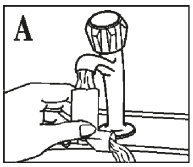
Nach abschließender Benutzung wird die Schutzkappe wieder aufgesetzt.

Reinigungsanleitung
Das Bronchospray novo ist wöchentlich zu reinigen. Diese Reinigung ist sehr wichtig! Nur so lässt sich eine mögliche Verstopfung der kleinen Öffnung im Innern des Mundstücks vermeiden, durch die der Wirkstoff freigesetzt wird.

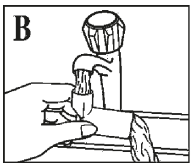
Das Wirkstoffbehältnis aus dem Kunststoffgehäuse des Bronchospray novo nehmen. Das Wirkstoffbehältnis wird nicht gereinigt und sollte nicht unter Wasser gehalten werden.

Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen.

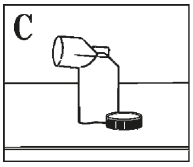
Das Mundstück und die Schutzkappe unter fließendem warmem Wasser für mindestens 30 Sekunden spülen. Wasser durch das Mundstück laufen lassen (vgl. Abb. A).



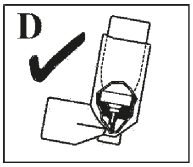
Das Mundstück umdrehen und das Wasser durch die andere Öffnung des Mundstücks laufen lassen (vgl. Abb. B).



Das Wasser abschütteln und die Kunststoffteile vollständig an der Luft trocknen lassen (vgl. Abb. C), falls möglich über Nacht.



Das Wirkstoffbehältnis erst wieder einsetzen, wenn das Mundstück trocken ist (vgl. Abb. D).



Die trockene Schutzkappe aufsetzen.

Falls das Bronchospray novo benutzt wird, bevor das Mundstück vollständig getrocknet ist, das Restwasser vom Mundstück abschütteln und das Wirkstoffbehältnis – wie in Abb. D dargestellt – einsetzen.

Zweimal in die Luft sprühen, bevor die übliche Dosis inhaliert wird. Anschließend das Mundstück erneut spülen und es vollständig trocknen lassen, wie in Abb. A, B und C dargestellt.

Hinweis
Bitte beachten, dass das Mundstück leicht durch Ablagerung des Wirkstoffs verstopfen kann, wenn das Mundstück nach der Reinigung nicht sorgfältig getrocknet wurde.

Abb. D zeigt das Innere des Bronchospray novo mit richtig eingesetztem Wirkstoffbehältnis. Bitte beachten, dass die Metalldüse

1771520111 F04

(Ventilstift) in die vorgesehene kleine Öffnung eingesetzt werden muss.

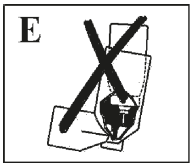
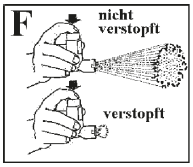


Abb. E zeigt das Innere des Bronchospray novo mit falsch eingesetztem Wirkstoffbehältnis. In diesem Fall wird durch Druck auf den Boden des Wirkstoffbehältnisses keine Dosis freigegeben, da die Metalldüse (Ventilstift) nicht in die vorgesehene kleine Öffnung eingesetzt wurde.

Für den Fall, dass das Bronchospray novo nicht richtig funktioniert, bitte Folgendes beachten:



Wird durch Druck auf den Boden des Wirkstoffbehältnisses keine oder nur eine geringe Dosis freigegeben (vgl. Abb. F), kann dies folgende Gründe haben:

Das Mundstück ist nicht sauber oder ist verstopft. Das Mundstück spülen und trocknen wie in Abb. A, B und C beschrieben.

Das Bronchospray novo könnte leer sein. Den Füllungszustand durch Entnahme und Schütteln des Wirkstoffbehältnisses prüfen. Das Wirkstoff-Treibmittel-Gemisch liegt im Wirkstoffbehältnis in flüssiger Form vor. Enthält das Wirkstoffbehältnis noch Flüssigkeit, ist dies durch Schütteln wahrzunehmen.

Das Bronchospray novo könnte falsch zusammengebaut sein (vgl. Abb. E).

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 β_2-Sympathomimetika-Inhalaten, wie Salbutamol, kann gesundheitsschädigend sein (siehe Warnhinweis unter Dosierung).

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

Bronchospray novo sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei
- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, tachykarden Arrhythmien und Anfälligkeit für eine QT-Intervall-Verlängerung,
- Einnahme von Herzglykosiden
- schwerer und unbehandelter Hypertonie
- Aneurysmen
- Hyperthyreose
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom
- Hypokaliämie.

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

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 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 Bronchospray novo in hohen Dosen kann der Blutzuckerspiegel ansteigen. Bei Diabetikern sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden.

Wie bei anderer inhalativer Therapie kann durch die Anwendung von Bronchospray novo ein paradoxer Bronchospasmus mit sofort stärker werdendem Giemen 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 Bronchospray novo soll unverzüglich abgebrochen, der Patient vom Arzt untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet werden.

17715201111 F04

Sehr selten ist über eine Laktatazidose in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen von kurzwirksamen β-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 Nebenwirkungen). Ein Anstieg des Serumlaktatspiegels kann zu Dyspnoe und kompensatorischer Hyperventilation führen, die fälschlicherweise als ein Hinweis auf ein Versagen der Asthmatherapie missinterpretiert und zu unangemessener Intensivierung der Therapie mit kurzwirksamen β-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 Bronchospray novo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Bronchospray novo als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß. Die Menge in 1 Sprühstoß dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Bronchospray novo 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 Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit Bronchospray novo 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 Bronchospray novo und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika.

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

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Bronchospray novo 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 mindestens 6 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet wird.

Bei hoch dosierter Therapie mit Bronchospray novo 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 Serumelektrolyte ist angezeigt, damit ggf. 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 wehenhemmenden Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, 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 in Kombination mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet (siehe Tabelle auf Seite 4). Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Angaben für sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen sind aus den Daten der klinischen Studien abgeleitet, wobei ihr Auftreten in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

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: http://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, Stimulation des zentralen Nervensystems, 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.

1771520111 F04

Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Juckreiz, Urtikaria, Quincke-Ödem, Exanthem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Kollaps	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie Hypokaliämie*	Häufig Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor, Kopfschmerzen** Unruhe**	Häufig Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitationen Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, (ventrikuläre) Extrasystolie und pektanginöse Beschwerden Myokardiale Ischämie#	Häufig Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Periphere Vasodilatation	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Paradoxer Bronchospasmus§	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Reizung im Mund oder Rachenbereich, Änderungen des Geschmacksempfindens	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Gelegentlich

* Unter der Therapie mit Beta$_2$-Agonisten kann es möglicherweise zu einer sehr ausgeprägten Hypokaliämie kommen.

** Feinschlägiger Tremor und Unruhe sowie Kopfschmerzen und Muskelkrämpfe können sich bei Fortführung der Behandlung im Verlaufe von 1 bis 2 Wochen zurückbilden.

siehe auch Abschnitt 4.4.

§ Wie bei anderer inhalativer Therapie kann durch die Anwendung von Bronchospray novo 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 Bronchospray novo soll unverzüglich abgebrochen, der Patient vom Arzt untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Therapie einer Intoxikation
Die Behandlung nach ß-sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch.

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: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Selektive Beta$_2$-Adrenozeptoragonisten
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 ß-adrenergen Rezeptor an die Zellmembran bindet und hierdurch eine Umwandlung von ATP 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-Mysosin-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*-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 Mastzellfunktion als wahrscheinlich angesehen, dass das cAMP-System als second messenger in Erscheinung tritt.

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

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

Darüber hinaus sind weit gefächerte metabolische Wirkungen von Salbutamol durch eine Erregung von β_2-Rezeptoren nachgewiesen worden. Hierzu zählen Anstiege der Blutkonzentrationen von freien Fettsäuren, Glycerol, Insulin, Laktat und Glukose sowie ein Absinken der Kaliumionenkonzentration. Der hypokaliämische Effekt 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 bronchodilatorische Wirkung nach 5–15 Minuten 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 Stunden nach der Inhalation gemessen, die Wirkungsdauer wurde mit 3–4 Stunden festgestellt.

1771520111F04

Therapeutische Äquivalenzprüfung
Eine im Jahr 1993 durchgeführte Untersuchung zur therapeutischen Aquivalenz an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Lungenfunktions-parameter (Einheit)	Test-präparat	Referenz-präparat
FEV_1 [1]* 45 Minuten vor Dosierungsbeginn	2,60 (±0,65)	2,64 (±0,71)
FEV_1-Anstieg [1]* nach Inhalation von 16 kumulativen Dosen (entsprechend 1,6 mg Salbutamol)	1,09 (±0,51)	0,99 (±0,51)

*Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

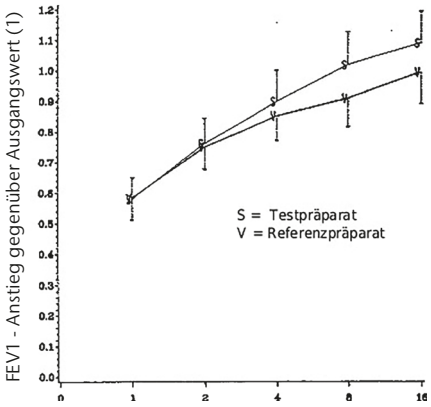


Abbildung: Mittlerer FEV_1-Anstieg gegenüber Ausgangswert

Kumulative Inhalationen im Abstand von 30 Minuten
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 $ß_2$-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 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 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+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 Langzeitgabe von sehr hohen Dosen von Salbutamol 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 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.

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

Ethanol, Ölsäure, Norfluran.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern!
Behälter steht unter Druck!
Vor Hitze, direkter Sonnenbestrahlung und Frost schützen!
Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen!

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumkännchen, verschlossen mit einem Dosierventil und verbunden mit einem Adapter

Packung mit 200 Einzeldosen

Doppelpackung mit 2 x 200 Einzeldosen

Dreierpackung mit 3 x 200 Einzeldosen

Klinikpackung mit 10 x 200 Einzeldosen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

JENSONR+ (IRELAND) LIMITED
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Irland

Vertrieb
INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. Zulassungsnummer

34011.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.03.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.11.2005

10. Stand der Information

01/2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig