

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SALBUBRONCH® forte 5 mg/ml
Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Wirkstoff: Salbutamol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: SALBUBRONCH forte enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SALBUBRONCH forte 5 mg/ml wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren

- zur symptomatischen Behandlung von Erkrankungen mit rückbildungsfähiger (reversibler) Verengung (Obstruktion) der Atemwege wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit reversibler Komponente.
- zur Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachten Asthmaanfällen.

Hinweis

SALBUBRONCH forte 5 mg/ml ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β_2 -Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH forte 5 mg/ml sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre:

Es ist ratsam, die Behandlung mit 2,0 mg (8 Tropfen) Salbutamol 3-mal täglich einzuleiten. Zur Dauerbehandlung werden 2,0–4,0 mg (8–16 Tropfen) Salbutamol 3–4-mal täglich gegeben.

Die maximale Einzeldosis sollte 4,0 mg und die Gesamttagesdosis sollte 16 mg Salbutamol nicht überschreiten.

Die nachfolgende Tabelle gibt Ihnen Auskunft über Einzel- und Tagesgesamt-dosis:

	max. Einzeldosis	Dauertherapie	max. Tagesgesamt-dosis
Jugendliche ab 14 Jahre und Erwachsene	16 Tropfen (4,0 mg)	3–4 x tgl. 8–16 Tropfen (2,0–4,0 mg)	48–64 Tropfen (12,0–16,0 mg)

Kinder ab 2 Jahre:

Die Anwendung bei Kindern darf nur auf ärztliche Anweisung und unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen.

Die nachfolgende Tabelle gibt Ihnen Auskunft über Einzel- und Tagesgesamt-dosis:

	max. Einzeldosis	Dauertherapie	max. Tagesgesamt-dosis
Kinder 2–6 Jahre	4–8 Tropfen (1,0–2,0 mg)	2–4 x tgl. 4–8 Tropfen (1,0–2,0 mg)	16–32 Tropfen (4,0–8,0 mg)
Kinder 7–13 Jahre	4–8 Tropfen (1,0–2,0 mg)	3–4 x tgl. 8 Tropfen (2,0 mg)	16–32 Tropfen (4,0–8,0 mg)

Die Einzeldosis darf 1,0–2,0 mg und die Gesamttagesdosis darf 4,0–8,0 mg Salbutamol nicht überschreiten.

Für Säuglinge und Kleinkinder von 2–23 Monaten steht eine niedriger dosierte Darreichungsform (SALBUBRONCH Elixier) zur Verfügung.

Ältere Personen: siehe Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre.

Hinweis

Zur gezielten Vorbeugung bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt wird eine altersgemäße Einzeldosis, wenn möglich 15–30 Minuten vorher, eingenommen.

Die Gesamttagesdosis bzw. die maximale Einzeldosis sollten nicht überschritten werden, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

Art der Anwendung

SALBUBRONCH forte 5 mg/ml wird unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und muss dem Einzelfall angepasst werden. Die Anwendung bei Kindern darf nur auf ärztliche Anweisung und unter Aufsicht von Erwachsenen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Ebenso ist die gleichzeitige Behandlung mit β -Rezeptorenblockern kontraindiziert, weil sie einen Bronchospasmus auslösen können (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

SALBUBRONCH forte 5 mg/ml sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und tachykarden Arrhythmien. Einige Postmarketing-Daten und publizierte Studien zeigten wenige Fälle von myokardialer Ischämie im Zusammenhang mit Salbutamol. Patienten mit bestehenden und/oder behandelten schweren Herzerkrankungen (z.B. ischämischen Herzerkrankungen, Tachyarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz), die Salbutamol für respiratorische Erkrankungen erhalten, sollen sich unverzüglich ärztlicher Hilfe unterziehen, wenn sie Brustschmerzen oder andere Symptome einer Verschlechterung von kardialen Erkrankungen bemerken.
- Einnahme von Herzglykosiden
- schwerer und unbehandelter Hypertonie
- Aneurysmen
- Hyperthyreose
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom
- Überempfindlichkeit gegen andere Sympathomimetika

Hinweis

Eine Behandlung des persistierenden Asthma bronchiale soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen.

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika wie SALBUBRONCH forte 5 mg/ml ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung.

Kommt es trotz Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden. Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosen beim akuten Anfall, aber auch der Tagesdosis, kann gefährlich sein wegen der kardialen Nebenwirkungen, insbesondere in Verbindung mit Elektrolyt-Verschiebungen (Hypokaliämie), und muss deshalb vermieden werden.

Bei der Einnahme von SALBUBRONCH forte 5 mg/ml 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 für den Patienten möglicherweise gefährlich, den Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika wie SALBUBRONCH forte 5 mg/ml selbst zu erhöhen.

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn in Notfallsituationen wiederholt Salbutamol verabreicht wird. Nach Gabe hoher Dosen kann es zu einem Anstieg des Serumlaktats und – in seltenen Fällen – zu einer Laktatazidose kommen, die nach Absetzen des Medikaments rückläufig sind. Die Laktatazidose kann die Ursache für eine zunehmende Atemnot sein.

Die Anwendung von SALBUBRONCH forte 5 mg/ml kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von SALBUBRONCH forte 5 mg/ml 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 SALBUBRONCH forte 5 mg/ml vermindert werden.

Eine wechselseitige Wirkungsverstärkung und ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen sind möglich bei gleichzeitiger Gabe von SALBUBRONCH forte 5 mg/ml und Theophyllin (sowie Derivaten) oder anderen Sympathomimetika.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von SALBUBRONCH forte 5 mg/ml und Digitalisglykosiden bzw. Chinidin (als Antiarrhythmikum).

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

Die gleichzeitige Anwendung von SALBUBRONCH forte 5 mg/ml und MAO-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Salbutamol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Bei gleichzeitiger 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 SALBUBRONCH forte 5 mg/ml 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 SALBUBRONCH forte 5 mg/ml 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.

Am Ende der Schwangerschaft ist bei Salbutamol-Behandlung ein wehenhemmender Effekt möglich. 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). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

SALBUBRONCH forte 5 mg/ml sollte in der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Das Gleiche gilt wegen der wehenhemmenden Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

Stillzeit

Da Salbutamol wahrscheinlich in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung empfohlen.

Fertilität

Auswirkungen von Salbutamol auf die Fruchtbarkeit sind bisher nicht bekannt (vgl. auch 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 in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie bei Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

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	($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Juckreiz, Urtikaria, Quincke-Ödem, Thrombozytopenie, Nephritis, Exanthem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Kollaps

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Häufig: Hyperglykämie
- Selten: Laktatazidose

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel
- Gelegentlich: Unruhe
- Sehr selten: Hyperaktivität

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

Vereinzelte über zentralnervös stimulierende Wirkung nach Verabreichung von Salbutamol berichtet worden, die sich in Übererregbarkeit, hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen sowie Halluzinationen äußerten. Diese Beobachtungen

wurden überwiegend (zu 90%) bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

Herzkrankungen

- Häufig: Tachykardie
- Sehr selten: Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, (ventrikuläre) Extrasystolie, myokardiale Ischämien (z. B. pektanginöse Beschwerden), Palpitationen

Gefäßkrankungen

- Selten: Periphere Vasodilatation, Blutdrucksteigerungen oder -senkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig: Übelkeit
- Gelegentlich: Reizung im Mund oder Rachenbereich, Änderungen des Geschmackempfindens
- Selten: Sodbrennen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Gelegentlich: Myalgien, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Selten: Miktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Schwitzen

Untersuchungen

- Selten: Hypokaliämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern

Unter der Therapie mit β_2 -Agonisten kann es möglicherweise zu einer sehr ausgeprägten Hypokaliämie kommen.

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

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 psychoti-

sche 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) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

- Für den Fall, dass große Mengen des Arzneimittels geschluckt wurden, sollte eine Magenspülung erwogen werden. Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β -Sympathomimetikums reduzieren.
- Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven β -Rezeptorenblocker behandelt werden, hierbei ist jedoch ein erhöhtes Risiko für die Auslösung einer Bronchospastik bei Patienten mit Asthma bronchiale zu beachten. Eine kardiale Überwachung ist anzuraten.
- 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 der additive Effekt durch 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: R03CC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum. Es ist ein überwiegend selektiver β_2 -Adrenozeptor-Agonist, der sowohl die glatte als auch die quergestreifte Muskulatur beeinflusst. Die muskulären Wirkungen bestehen u. a. in Relaxation der Bronchial- und Gefäßmuskulatur, des Uterus sowie Tremor der Skelettmuskulatur. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig und soll über Effekte auf das Adenylatcyclase-cAMP-System in der Weise ausgelöst werden, dass sich das Pharmakon über den β -adrenergen Rezeptor an die Zellmembran bindet und hierdurch eine Umwandlung von AMP in cAMP und, vermittelt über Gu-

aninukleotid-bindendes Protein, eine Aktivierung der Proteinkinase-A bewirkt. Dies wiederum hat eine Vermehrung des Anteils an gebundenem intrazellulärem Calcium durch erhöhte Proteinphosphorylierung zur Folge, so dass das intrazellulär ionisierte Calcium nur vermindert verfügbar ist. Dies inhibiert die Aktin-Myosin-Bindung, so dass ein verminderter Spannungszustand der kontraktilen Elemente zu einer muskulären Relaxation führt.

β_2 -Agonisten, wie Salbutamol, haben außerdem einen antiallergischen Effekt über eine Hemmung der Freisetzung bronchokonstriktorischer Mediatoren aus Mastzellen wie Histamin, neutrophil chemotactic factor (NCF) und Prostaglandin D₂ (PGD₂). 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 β -Adrenozeptor-Wirkung auf die Bronchialmuskulatur wird es bei der Regulierung der Mastzell-Funktion als wahrscheinlich angesehen, dass das cAMP-System als second messenger in Erscheinung tritt.

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

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

Darüber hinaus sind weitgefächerte metabolische Wirkungen von Salbutamol durch eine Erregung von β_2 -Rezeptoren nachgewiesen worden. Hierzu zählen Anstiege der Blutkonzentrationen von freien Fettsäuren, Glycerol, Insulin, Laktat und Glukose sowie ein Absinken der Kaliumionenkonzentration. Der hypokaliämische Effekt ist nicht direkt mit dem Anstieg des Insulinspiegels korreliert und soll Folge einer direkten β_2 -Rezeptorstimulation sein, deren Wirkung über eine Membran gebundene Na⁺-K⁺-ATPase vermittelt werden soll.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 20 Monaten kann die Wirkung von Salbutamol verringert sein oder fehlen.

Untersuchungen hinsichtlich der Möglichkeit eines Wirksamkeitsverlustes (Tachyphylaxie) bei Langzeitanwendung von Salbutamol kamen zu keinem übereinstimmenden Ergebnis. Im Falle eines Wirksamkeitsverlustes bei längerfristiger Anwendung kann die kombinierte Anwendung mit Glukokortikoiden die verminderte Ansprechbarkeit der β_2 -Rezeptoren wieder erhöhen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Metabolisierung von Salbutamol verlaufen in Lunge und Gastrointestinaltrakt unterschiedlich.

Nach der Inhalation gelangen etwa 10–20% des Wirkstoffes in die tieferen Bronchialwege, während sich der Rest im Mund und oberen Abschnitt des Atemtraktes absetzt und sukzessive verschluckt wird. In verschiedenen Untersuchungen wurden 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 oralen 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 Plasma-

konzentration wurde nach 2–3 Stunden festgestellt. Dabei betrug die Ratio von freiem Salbutamol zu Metabolit 1:5. Es wurde über maximale Plasmakonzentrationen nach einer oralen Einzeldosis von 4 mg Salbutamol von 10–16,9 ng/ml berichtet, die Plasmahalbwertszeit wurde zwischen 2,7 und 5 Stunden bestimmt.

Die Proteinbindung beträgt etwa 10%, das spezifische scheinbare Verteilungsvolumen $3,4 \pm 0,6$ l/kg. In einer späteren Studie wurde ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen von 156 l ermittelt. Dieses hohe Verteilungsvolumen ist durch eine extensive Verteilung in die Gewebe zu erklären, die durch tierexperimentelle Untersuchungen erhärtet wurde.

Die totale Plasmaclearance nach i.v. Infusion wurde mit 6,6–7,7 ml/min/kg bestimmt. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren, wobei das Verhältnis von freiem Salbutamol zu Metaboliten von der Art der Anwendung abhängig ist. Nach oraler Gabe finden sich dabei vorwiegend die metabolisierte (55% als Sulfatester), nach i.v. Gabe die nicht-metabolisierte Form. Nach einer Pulver-Inhalation im empfohlenen Dosisbereich folgt das Exkretionsmuster dem nach oraler Gabe, während nach Inhalation höherer Dosen die Ausscheidung eines relativ höheren Anteils der unveränderten Substanz eine größere pulmonale Resorption widerspiegelt.

Die Plazentagängigkeit von Salbutamol wurde *in vitro* ebenso wie *in vivo* nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Gereinigtes Wasser
Schwefelsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Angebrochene Packungen sollten nicht länger als 3 Monate nach dem Anbruch verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Tropfer
Packung mit 20 ml Lösung
Packung mit 50 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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(N)

17371.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.07.1996 / 18.10.2004

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.