

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol

0,1 mg/Sprühstoß, Druckgasinhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß zu 0,025 ml Suspension und Treibmittel enthält 0,12 mg Salbutamolsulfat.

Dies entspricht einer vom Mundrohr abgegebenen Menge von 0,09 mg Salbutamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, 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

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol 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 Abschnitte 4.2 und 5.1).

Hinweis:

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

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 folgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene (einschließlich ältere Personen und Jugendliche ab 12 Jahren)

1 Einzeldosis = 1-2 Sprühstöße (entsprechend 100-200 Mikrogramm Salbutamol)

Kinder (4-11 Jahre)

1 Einzeldosis = 1 Sprühstoß (entsprechend 100 Mikrogramm 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 Luftnot 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 10-15 Minuten vorher, inhaliert.

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol

ratiopharm

Die Sicherheit, nicht jedoch die Wirksamkeit, von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* bei Kindern unter 4 Jahren ist als vergleichbar mit derjenigen bei Kindern über 4 Jahren erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Tagesgesamtdosis für Erwachsene soll 1,2 mg Salbutamol nicht überschreiten. Für Kinder (im Alter von 4 bis 11 Jahren) soll die Tagesgesamtdosis 0,6 mg Salbutamol nicht überschreiten. Eine höhere Dosierung lässt im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen kann aber erhöht werden.

Sollte mit *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* länger als oben genannt inhaliert werden, so sollte die jeweilige Einzelanwendung hinsichtlich Zeitpunkt und Dosis entsprechend Auftreten und Schwere der Atemnot (symptomorientiert) und in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Inhalationen sollte 3-4 Stunden nicht unterschreiten.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation!

Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes anwenden. Jüngere Kinder sollten mit Hilfe Erwachsener inhalieren. Diese müssen das Kind ermuntern (wie unten beschrieben) auszuatmen und sofort bei Beginn des Einatmens einen Sprühstoß auszulösen.

Bei Kindern unter 6 Jahren und älteren Patienten wird der Einsatz einer Inhalationshilfe (Spacer) dringend empfohlen.

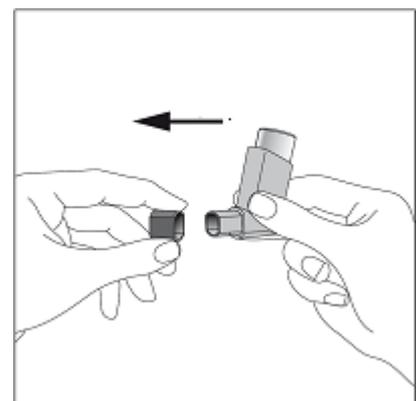
Eine klinische Testung mit Inhalierhilfen wurde nicht durchgeführt. Die Dosierungsempfehlungen beziehen sich daher auf die Inhalation ohne Inhalationshilfe. Bitte beachten Sie, dass bei Verwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* zusammen mit einer Inhalationshilfe unter Umständen die Dosis durch den Arzt angepasst werden muss.

Das Dosieraerosol ist stets senkrecht, mit dem Boden nach oben zu halten, unabhängig von der Körperposition, in der inhaliert wird. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung im Sitzen oder Stehen erfolgen.

Bedienungsanleitung

Bitte beachten Sie alle Punkte der Bedienungsanleitung sorgfältig.

1. Durch leichtes Zusammendrücken der Schutzkappe vom Seitenflächen die Mundrohr entfernen.

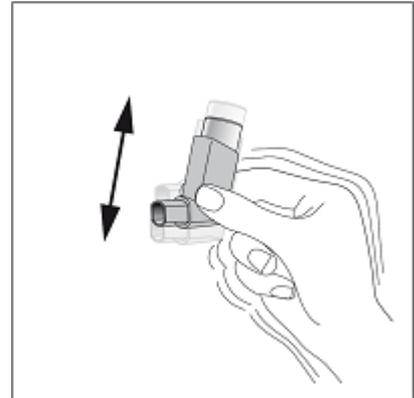


2. Das Mundrohr inklusive des Wirkstoffbehälters auf das Vorhandensein von losen Fremdkörpern prüfen.

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol

ratiopharm

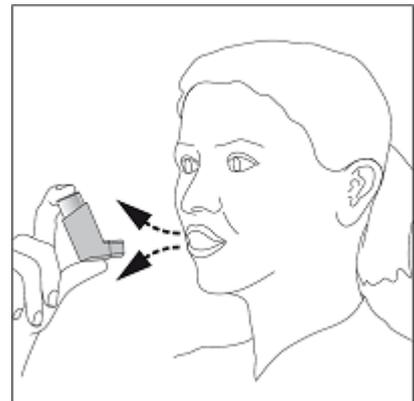
3. Das Dosieraerosol kräftig schütteln, um sicherzustellen, dass mögliche Fremdkörper entfernt werden und der Inhalt gleichmäßig durchmischt wird.



4. Das Dosieraerosol zwischen Daumen und Zeigefinger, wie auf der Abbildung gezeigt, aufrecht mit dem Behälterboden nach oben halten.

Das Dosieraerosol ist bei der Inhalation senkrecht, mit dem Boden nach oben zu halten, *unabhängig von der Körperposition*. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung im Sitzen oder Stehen erfolgen.

Langsam so tief wie möglich ausatmen.



5. Dann das Mundrohr mit den Lippen fest umschließen, aber nicht auf das Mundrohr beißen.



6. Tief und gleichmäßig durch das Mundrohr einatmen. Kurz nach Beginn des Einatmens den Wirkstoffbehälter einmal fest nach unten drücken; währenddessen und auch danach weiter gleichmäßig und tief einatmen.



Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol

ratiopharm

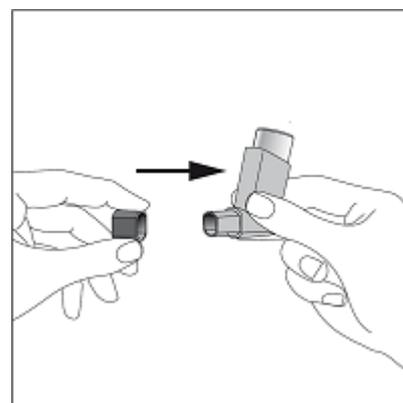
7. Den Atem so lange wie möglich anhalten.

Das Mundrohr absetzen und den Zeigefinger vom oberen Ende des Dosieraerosols nehmen.



8. Wenn ein weiterer Sprühstoß inhaliert werden soll, das Dosieraerosol weiterhin aufrecht halten und ca. eine halbe Minute warten, bevor die Schritte 3 bis 7 wiederholt werden.

9. Die Schutzkappe wieder auf das Mundrohr aufsetzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundrohr gedrückt wird.



Wichtig:

Die Schritte 5, 6 und 7 nicht hastig durchführen. Es ist wichtig, mit dem Einatmen zu beginnen, bevor der Sprühstoß ausgelöst wird.

Reinigung des Mundrohres

Das Mundrohr sollte regelmäßig, am besten täglich gereinigt werden. Spülen Sie das Mundrohr nach Herausnehmen des Behälters gründlich in warmem fließendem Wasser. Anschließend trocknen Sie es bitte sorgfältig von innen und außen. Der Behälter wird erst dann in das vollständig getrocknete Mundrohr wieder eingesetzt. Bitte achten Sie darauf, dass der Behälter nicht ins Wasser gelegt wird.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung und ist vom Arzt individuell zu entscheiden.

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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen andere Sympathomimetika
- schweren Herzerkrankungen, insbesondere frischem Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und tachykarden Arrhythmien
- schwerer und unbehandelter Hypertonie
- Einnahme von Herzglykosiden
- Aneurysmen
- Hyperthyreose/Thyreotoxikose
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus
- Phäochromozytom

Spezielle Therapiehinweise

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

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[®] N Dosieraerosol* 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 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.

Eine Therapie mit β_2 -Agonisten kann zu einer potentiell schwerwiegenden Hypokaliämie führen.

Wie andere Beta-Agonisten kann Salbutamol bei manchen Patienten eine bedeutende Hypokaliämie herbeiführen.

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. ischämische 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.

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 Medikamentes rückläufig sind. Die Laktatazidose kann die Ursache für eine zunehmende Atemnot sein.

Ebenso wie andere Beta-Adrenozeptor-Agonisten kann Salbutamol reversible metabolische Veränderungen induzieren, zum Beispiel einen Anstieg des Blutzuckerspiegels. Diabetische Patienten können einen solchen Anstieg des Blutzuckerspiegels möglicherweise nicht kompensieren, und es wurde über die Ausbildung einer Ketoazidose berichtet.

Bei Inhalation von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* 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 *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* selbst zu erhöhen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien sollte an die Möglichkeit eines paradoxen Bronchospasmus gedacht werden. In einem solchen Fall ist das Arzneimittel unverzüglich abzusetzen und durch eine andere Therapie zu ersetzen.

Die Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* 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 blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* 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[®] N Dosieraerosol* und Theophyllin (sowie Theophyllin-Derivaten) oder anderen Sympathomimetika.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* und Digitalisglykosiden und 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 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 vasokonstriktorisches wie -dilatatorischen Reaktionen führen kann.

Monoaminoxidasehemmer, trizyklische Antidepressiva, Digoxin: Risiko verstärkter Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System.

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[®] N Dosieraerosol* 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[®] N Dosieraerosol* 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 gegebenenfalls Kalium zugeführt werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Am Ende der Schwangerschaft ist bei Salbutamol-Behandlung ein wehenhemmender Effekt möglich. Bei inhalativer Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* ist eine wehenhemmende Wirkung nicht völlig auszuschließen, aber unwahrscheinlich.

Salbutamol passiert die Plazentaschranke. Für den Menschen liegen über eine Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von Salbutamol als Tokolytikum beschrieben worden. Tierexperimentelle Studien haben bei der Ratte in sehr hoher Dosierung Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol sollte in der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten 3 Monate, nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Das Gleiche gilt wegen der wehenhemmenden Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

Salbutamol zur Inhalation darf nicht zur Behandlung vorzeitiger Wehen angewendet werden.

Stillzeit

Da Salbutamol wahrscheinlich in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung 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 im verstärkten Maß bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Angaben für sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen sind aus Daten klinischer Studien abgeleitet, wobei ihr Auftreten in der Placebo-Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind: Tremor, Übelkeit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Schwindel und Palpitationen. Diese Nebenwirkungen können sich aber bei Fortführung der Behandlung im Verlaufe von 1-2 Wochen zurückbilden.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Juckreiz, Urtikaria, Quincke-Ödem, Exanthem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Kollaps

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie

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

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Tremor, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Unruhe

Nicht bekannt: Schwindel

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie

Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, (ventrikuläre) Extrasystolie und pektanginöse Beschwerden, Palpitationen, myokardiale Ischämie.

Nicht bekannt: Myokardischämie

Gefäßkrankungen

Nicht bekannt: Periphere Vasodilatation

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol

ratiopharm

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Husten, Paradoxe Bronchospasmus, Reizung im Rachenbereich

Wie bei anderer inhalativer Therapie kann durch die Anwendung von *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* 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 *Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol* soll unverzüglich abgebrochen, der Patient vom Arzt untersucht und wenn nötig eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Reizung im Mund oder Rachenbereich, Änderungen des Geschmackempfindens

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Selten kann es zu Miktionsstörungen, Sodbrennen sowie Blutdrucksteigerungen oder -senkungen kommen.

Vereinzelt ist über zentralnervös stimulierende Wirkung nach Inhalation 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.

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 können die bereits genannten Nebenwirkungen sehr schnell und gegebenenfalls in verstärktem Umfang in Erscheinung treten.

Typische Symptome sind:

Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, 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.

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 -Mimetikums reduzieren.
- Die kardialen Symptome können mit einem selektiven β -Blocker 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 ausgeprägten 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: R03AC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes β -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 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-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, neutrophile chemotactic factor (NCF) und Prostaglandin D_2 (PGD-Z). 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 Verneblerinhalations- 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 Insulin-Spiegels korreliert und soll Folge einer direkten β_2 -Rezeptorstimulation sein, deren Wirkung über eine Membran gebundene Na^+ - K^+ -ATPase vermittelt werden soll.

Nach Inhalation von Salbutamol tritt die bronchodilatorische Wirkung nach 5-15 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.

Klinische Prüfungen bei Kindern unter 4 Jahren

Klinische Studien bei Kindern (SB020001, SB030001, SB030002) zeigen, dass die Anwendung des Dosier-Aerosols in der empfohlenen Dosierung bei Patienten unter 4 Jahren mit Bronchospasmus verbunden mit reversibler obstruktiver Atemwegserkrankung ein Verträglichkeitsprofil aufweist, das mit der Anwendung bei Kindern über 4 Jahre, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen vergleichbar ist.

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 Inhalation aus einem Dosieraerosol 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 oraler Verabreichung gut resorbiert (zu ca. 85 %). 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 zum Metaboliten 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 tiereperimentelle 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

Akute Toxizität (LD_{50})

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.

Es hat sich herausgestellt, dass das FCKW-freie Treibmittel „Norfluran“ (HFA-134 a) bei sehr hohen Dampfkonzentrationen, die weit solche übersteigen, denen Patienten normalerweise ausgesetzt sind, keinen toxikologischen Effekt bei einer großen Anzahl von Tierspezies zeigt, die täglich für Zeiträume von über 2 Jahren dem Norfluran ausgesetzt waren.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potential. 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.

Reproduktionstoxikologie

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

Ethanol (3,9 mg/Sprühstoß)
Norfluran (HFA-134a)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Schutzkappe wieder auf das Mundrohr aufsetzen, indem diese bis zum Einrasten fest auf das Mundrohr gedrückt wird.

Behälter steht unter Druck.

Nicht über 25 °C lagern.

Vor Hitze, direkter Sonneneinstrahlung und Frost schützen. Vor Temperaturen über 50 °C schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen. Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Druckbehältnis besteht aus einem Aluminiumdruckbehälter, einem Bepak-Dosierventil (25 µl), einer Polypropylen-Sprühvorrichtung, bestehend aus einem Kern- und Mundstück sowie einer Verschlusskappe.

Packung mit 1 Dosieraerosol mit 8,5 g Suspension und Treibmittel (entsprechend mindestens 200 Sprühstößen zu je 0,1 mg Salbutamol)

Packung mit 2 Dosieraerosolen mit 8,5 g Suspension und Treibmittel (entsprechend mindestens 200 Sprühstößen zu je 0,1 mg Salbutamol)

Packung mit 3 Dosieraerosolen mit 8,5 g Suspension und Treibmittel (entsprechend mindestens 200 Sprühstößen zu je 0,1 mg Salbutamol)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

45315.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. März 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. März 2009

Salbutamol-ratiopharm[®] N Dosieraerosol

ratiopharm

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig