

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Bambec**

10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Bambuterolhydrochlorid 10 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen).

Hinweis:

Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, erfolgen.

4.2 Dosierung und Dauer der Anwendung

Es gelten nachfolgende Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche:

Als Standarddosierung wird 1-mal täglich 1 Tablette Bambec (= 10 mg Bambuterolhydrochlorid) empfohlen. Im Bedarfsfall kann die Dosis, abhängig vom klinischen Effekt, nach 1 – 2 Wochen verdoppelt werden (= 20 mg Bambuterolhydrochlorid).

Bei Patienten, die zuvor orale Beta-2-Sympathomimetika gut vertragen haben, kann die Therapie mit einer Dosis von 2 Tabletten Bambec (= 20 mg Bambuterolhydrochlorid) begonnen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\leq$ 60 ml/min) nehmen die halbe Dosis (= 5 mg Bambuterolhydrochlorid).

Für ältere Patienten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Kinder von 6 – 12 Jahren:

Als Startdosierung wird 1-mal täglich 1 Tablette Bambec (= 10 mg Bambuterolhydrochlorid) empfohlen. Bei ausreichender Verträglichkeit kann die Dosis, abhängig vom klinischen Effekt, nach 1 – 2 Wochen verdoppelt werden (= 20 mg Bambuterolhydrochlorid).

Aufgrund von pharmakokinetischen Unterschieden sollten ostasiatische Kinder maximal 1 Tablette Bambec (= 10 mg Bambuterolhydrochlorid) erhalten.

Kinder von 2 – 5 Jahren:

Als Standarddosierung wird 1-mal täglich 1 Tablette Bambec (= 10 mg Bambuterolhydrochlorid) empfohlen.

Aufgrund von pharmakokinetischen Unterschieden sollten ostasiatische Kinder maximal die halbe Dosis (= 5 mg Bambuterolhydrochlorid) erhalten.

Art und Dauer der Anwendung:

Bambec Tabletten werden vorzugsweise abends vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Sie haben eine Bruchrinne und können bei Bedarf geteilt werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Bambec darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, dessen Metaboliten Terbutalin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- frischem Herzinfarkt,
- Tachykardie mit und ohne Arrhythmien,
- subvalvulärer Aortenstenose.

Bambec soll nicht angewendet werden bei Kindern unter 2 Jahren, da für diese Altersgruppe noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bambec sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- schweren Herzerkrankungen, insbesondere koronarer Herzkrankheit und hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie,
- Einnahme von Herzglykosiden,
- schwerer und unbehandelter Hypertonie,
- Aneurysmen,
- Hyperthyreose, Thyreotoxikose
- schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus,
- Phäochromozytom.

Zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Diese erfolgt z. B. durch regelmäßige Messung der max. Atemstoßstärke mittels Peak-flow-Meter.

Ein ansteigender Bedarf von Beta-2-Sympathomimetika wie Bambec ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung.

Da Bambuterol und dessen Metabolite überwiegend über die Niere ausgeschieden werden, sollte die Initialdosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\leq$ 60 ml/min) erniedrigt werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose sowie wahrscheinlich auch bei Patienten mit anderen schweren Leberfunktionsstörungen muss mit einer beeinträchtigten Verstoffwechselung von Bambuterol zu Terbutalin gerechnet werden. Daher muss die tägliche Dosis individuell eingestellt werden. Bei diesen Patienten sollte daher aus praktischen Gründen bevorzugt der aktive Metabolit Terbutalin eingesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Prädisposition für ein Engwinkelglaukom.

Unter der Gabe von Sympathomimetika, einschließlich Bambec, können kardiovaskuläre Wirkungen beobachtet werden. Nach der Markteinführung erhobene sowie in der Literatur veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass im Zusammenhang mit Beta-Agonisten in seltenen Fällen eine Myokardischämie auftritt. Patienten mit einer schweren kardialen Grunderkrankung (z. B. ischämische Herzkrankheit, Rhythmusstörungen oder schwere Herzinsuffizienz), die Bambec einnehmen, sollten angewiesen werden, sich bei Schmerzen in der Brust oder anderen Symptomen einer sich verschlechternden Herzerkrankung an einen Arzt zu wenden. Die Bewertung von Symptomen wie Dyspnoe und Schmerzen in der Brust sollte mit Sorgfalt erfolgen, da diese entweder eine respiratorische oder eine kardiale Ursache haben können.

Obwohl Bambec zur Behandlung vorzeitiger Wehen nicht indiziert ist, soll hier darauf hingewiesen werden, dass Bambuterol zu Terbutalin verstoffwechselt wird und dass Terbutalin nicht als wehenhemmender Wirkstoff bei Patientinnen mit vorbestehender ischämischer Herzerkrankung oder bei Patientinnen mit erheblichen Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung verwendet werden sollte.

Aufgrund des hyperglykämischen Effekts von Beta-2-Sympathomimetika werden bei diabetischen Patienten initial zusätzliche Kontrollen des Blutglukosespiegels empfohlen.

Bei einer Behandlung mit Beta-2-Sympathomimetika kann unter Umständen eine schwere Hypokaliämie auftreten. Das damit verbundene Risiko wird durch eine Hypoxie erhöht, daher ist bei akutem schwerem Asthma besondere Vorsicht erforderlich. Die hypokaliämische Wirkung wird durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden und Diuretika erhöht, deshalb sollte der Serum-Kalium-Spiegel in solchen Fällen überwacht werden.

Bei Patienten mit gleichzeitiger Herzglykosidmedikation (Strophanthin, Digoxin, Beta-Acetyl-Digoxin, Beta-Methyl-Digoxin und Digitoxin) kann es zu einer verstärkten

Wirkung der Glykoside mit Zeichen einer Herzglykosidintoxikation wie Herzrhythmusstörungen, gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen) und neurotoxischen Störungen (Seh- und Farbstörungen, Müdigkeit, Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe) kommen. Der Kaliumspiegel ist engmaschig zu überwachen. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei geringsten Anzeichen einer toxischen Herzglykosidwirkung sofort ein Arzt aufzusuchen ist.

Patienten mit persistierendem Asthma, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Beta-2-Sympathomimetika notwendig ist, müssen auch eine optimale entzündungshemmende Behandlung, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, erhalten. Die Patienten müssen angewiesen werden, nach Beginn der Behandlung mit Bambec ihre entzündungshemmende Therapie selbst bei Besserung der Asthmasymptome fortzusetzen. Ein Fortbestehen der Symptome oder ein steigender Bedarf an Beta-2-Sympathomimetika weisen auf eine Verschlechterung der zugrunde liegenden Erkrankung hin. Der Patient sollte dringend ärztlichen Rat einholen und die Asthmathherapie muss neu beurteilt werden. Während einer akuten Exazerbation des Asthmas darf die Behandlung mit Bambec weder begonnen noch die Dosis erhöht werden.

Die Anwendung von Bambec kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Durch eine Anwendung von Bambec als Dopingmittel können schwerwiegende Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden.

Bambec Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Bambec daher nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine wechselseitige Wirkungsverstärkung und ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen sind möglich bei gleichzeitiger Gabe von Bambec und Methylxanthinen (wie z. B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika. Bambec sollte in diesen Fällen mit Vorsicht angewendet werden.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von Bambec und Digitalisglykosiden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z. B. Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden, mit einem erhöhten Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksenkung

gerechnet werden. Deshalb sollten diese nur mit Vorsicht zusammen angewendet werden. Wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, sollte Bambec in einem Zeitraum von mindestens 6 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr angewendet werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Gabe von Bambec aufgrund der hyperglykämischen Effekte vermindert werden. Bei diabetischen Patienten wird zu Beginn der Behandlung eine Kontrolle des Blutzuckerwertes empfohlen. Es soll überprüft werden, ob eine Dosisänderung des Antidiabetikums erforderlich ist.

Betablocker (einschließlich Augentropfen) und vor allem nicht selektive Betablocker können die Wirkung von Bambec teilweise oder ganz aufheben. Sie sind jedoch bei Asthma nicht anzuwenden, weil sie einen Bronchospasmus auslösen können.

Sechs Fälle sind berichtet worden, bei denen die gleichzeitige Anwendung von Salbutamol und Ipratropium im Rahmen einer Asthmaphysiotherapie (Vernebler) ein Engwinkelglaukom verursacht hat. Bei Anwendung mit einem Vernebler ist es wahrscheinlich, dass Terbutalin ähnlich wie Salbutamol mit Ipratropium interagiert. Bei prädisponierten Patienten wird daher von der Anwendung dieser Kombination abgeraten.

Bambec verlängert die muskelerschlaffende Wirkung von Suxamethonium (Succinylcholin), da die Plasmacholinesterase, die Suxamethonium inaktiviert, partiell durch Bambuterol inhibiert wird. Die Hemmung ist dosisabhängig und nach Absetzen der Behandlung mit Bambuterol vollständig reversibel. Diese Wechselwirkung sollte auch bei anderen Muskelrelaxanzien, die durch Plasmacholinesterase metabolisiert werden, berücksichtigt werden.

Wegen der hypokaliämischen Wirkung von Beta-2-Sympathomimetika sollte die gleichzeitige Anwendung von Bambec mit Substanzen, die den Serumkaliumspiegel senken, mit Vorsicht erfolgen. Dies gilt z. B. für Diuretika, Methylxanthine und Kortikosteroide (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen auf den Embryo gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da jedoch keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Bambec bei Schwangeren vorliegen, soll Bambec besonders während der ersten drei Monate der Schwangerschaft nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen werden. Das

gleiche gilt aufgrund der tokolytischen Wirkung für orale retardierte Beta-2-Sympathomimetika zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen gegen Ende der Schwangerschaft.

Beta-2-Sympathomimetika können beim Feten Tachykardien oder andere Rhythmusstörungen verursachen. Eine vorübergehende Hypoglykämie wurde bei Frühgeborenen, deren Mütter mit Beta-2-Sympathomimetika behandelt wurden, beobachtet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bambuterol oder dessen intermediäre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Terbutalin, der aktive Metabolit von Bambuterol, geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen von Terbutalin wird jedoch keine Auswirkung auf das gestillte Neugeborene oder den Säugling erwartet. Während der Stillzeit soll Bambec nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bambec hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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 ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Begleiterscheinungen wie Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Schwindel, Muskelkrämpfe, Tachykardie, Palpitationen und Unruhegefühl können auftreten, klingen jedoch bei Fortführung der Therapie nach 1 – 2 Wochen meistens wieder ab. Die Intensität dieser Begleiterscheinungen ist dosisabhängig.

Die meisten der beobachteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen entsprechen den für sympathomimetische Amine charakteristischen Nebenwirkungen.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Urtikaria, Exanthem

Herzkrankungen

Häufig:	Palpitationen
Gelegentlich:	Tachykardie, Arrhythmien (z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen)
Selten:	Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)

Nicht bekannt: Myokardischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen (u. a. Juckreiz, Hypotonie, Angioödem),

Nicht bekannt: Schwitzen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypokaliämie, Hyperglykämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Verhaltensstörungen wie Ruhelosigkeit

Häufig: Schlafstörungen

Gelegentlich: Unruhegefühl, Verhaltensstörungen wie Agitiertheit

Nicht bekannt: Verhaltensstörungen wie Hyperaktivität, Halluzinationen (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahren), Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit, Brechreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Myalgien

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 der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung treten die bereits bekannten Nebenwirkungen sehr schnell und gegebenenfalls in verstärktem Umfang in Erscheinung.

Aufgrund der speziellen pharmakologischen Eigenschaften von Bambuterol können die Symptome einer Intoxikation länger anhalten.

Eine Überdosierung kann zu hohen Terbutalinspiegeln führen. Typische Symptome sind: Tachykardie, systolische Blutdrucksteigerung, Palpitationen, kardiale Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Ängstlichkeit, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, tonische

Muskelkrämpfe und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper.

Gelegentlich tritt nach Überdosierung mit Terbutalin ein Blutdruckabfall auf.

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

Laborbefunde

Hyperglykämie und Laktatazidose können gelegentlich auftreten. Beta-2-Sympathomimetika können in hohen Dosen aufgrund einer Umverteilung des Kaliums eine Hypokaliämie verursachen.

Eine Überdosierung mit Bambec verursacht wahrscheinlich eine erhebliche Hemmung der Plasmacholinesterase, die über Tage andauern kann (siehe Abschnitt 4.5).

Therapie von Intoxikationen

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

- Insbesondere bei oraler Überdosierung sollte eine Magenspülung erwogen werden, Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des Betamimetikums günstig beeinflussen.
- Der Säure-Base-Haushalt, der Blutglukosespiegel, die Elektrolyte, Herzfrequenz, Herzrhythmus und Blutdruck sind zu überwachen.
- Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven Betablocker behandelt werden, jedoch besteht bei Asthmatikern das Risiko der Auslösung eines Bronchospasmus.
- Zur Überwachung der Arrhythmien ist EKG-Monitoring angezeigt.
- Wenn die durch Stimulation von Beta-2-Rezeptoren vermittelte Abnahme des peripheren Widerstands zu einem signifikanten Blutdruckabfall führt, sollte ein Plasmaexpander gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver Beta-2-Agonist, Bambuterol

ATC-Code : R03C C12

Das 3,5-Dihydroxyphenyl-Derivat Bambuterol (Prodrug) ist ein Carbamat des Terbutalin. Das nach Resorption durch Hydrolyse und Oxidation frei werdende Terbutalin ist ein Beta-2-Sympathomimetikum mit hoher Beta-2-Selektivität; eine Stimulation der Beta-1-Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Der wirksame Metabolit Terbutalin verursacht eine Erschlaffung der glatten

Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen. In höheren Dosen kommt es zu einer Relaxation der Uterusmuskulatur. Terbutalin hemmt auch die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen.

Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar.

Die bronchodilatatorische Wirkung wird über eine Aktivierung der Adenylatzyklase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt.

Einfluss auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) sowie relative Hypokaliämie durch Erhöhung der K⁺-Aufnahme in die Skelettmuskulatur sind pharmakologische Effekte, die erst bei Gabe höherer Dosen zur Geltung kommen.

Die Gabe von selektiven Beta-2-Sympathomimetika kann auch zu kardiovaskulären Effekten durch Stimulation der Beta-2-Rezeptoren in den peripheren Arterien und dem Herzen führen. Ein eventueller Anstieg der Herzfrequenz resultiert daher wohl in erster Linie aus einer Reflextachykardie aufgrund des Abfalls des Widerstandes in den peripheren Arterien und eines direkten chronotropen Effekts. Erst in höheren Dosen kann eine Stimulation von Beta-1-Rezeptoren am Herzen hinzukommen, denn die Beta-2-Selektivität ist nicht absolut.

Die Abnahme des Atemwegswiderstandes bei Asthma tritt bei einmaliger oraler Anwendung nach ca. 20 – 30 Minuten ein und bleibt über 24 Stunden bestehen. Der bronchodilatatorische Effekt korreliert mit der Serumkonzentration des wirksamen Metaboliten Terbutalin. Die bei vergleichbarer Wirksamkeit erforderlichen Serumkonzentrationen liegen aber aufgrund der hohen Lungenaffinität von Bambuterol vergleichsweise niedriger als bei direkter Gabe von Terbutalin und dies erklärt die bessere Verträglichkeit von Bambuterol im Vergleich zur direkten Stoffeinnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von Bambuterol aus dem Gastrointestinaltrakt ist unvollständig und beträgt ca. 20 %. Nach Resorption wird Bambuterol in zwei Schritten durch Hydrolyse mittels der Plasmacholinesterase und durch Oxidation in den aktiven Metaboliten Terbutalin überführt. Sowohl Bambuterol als auch dessen Intermediärmetabolite haben, wie im Tierexperiment gezeigt werden konnte, eine hohe Affinität zum Lungengewebe. Auch dort kann eine Umwandlung in den aktiven Metaboliten Terbutalin stattfinden. Aufgrund dieser pharmakologischen

Eigenschaften können höhere Konzentrationen an Terbutalin am Zielorgan Lunge erreicht werden.

Bei Erwachsenen werden etwa 10 % des eingenommenen Bambuterols in Terbutalin umgewandelt. Kinder haben eine verringerte Terbutalinclearance, wobei die Bildung von Terbutalin ebenfalls geringer ist als bei Erwachsenen. Daher erhalten Kinder im Alter von 6 – 12 Jahren die gleiche Dosis wie Erwachsene, während bei jüngeren Kindern (2 – 5 Jahre) in der Regel eine geringere Dosierung ausreichend ist.

Die maximalen Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten Terbutalin liegen nach 2 – 6 Stunden vor und betragen bei einer Dosis von 10 mg ca. 10 nmol/l und bei 20 mg ca. 19 nmol/l. Die „steady state“-Plasmakonzentrationen werden nach 4 – 5 Tagen erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Bambuterol liegt nach oraler Gabe bei 13 Stunden, die des aktiven Metaboliten Terbutalin bei 22 Stunden.

Sowohl bei 10 mg als auch bei 20 mg Bambuterol werden wirksame Konzentrationen über 24 Stunden aufrechterhalten. In klinischen Studien konnte eine entsprechende Wirkdauer von Bambuterol nachgewiesen werden.

Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten ist gering und liegt bei 25 %.

Bambuterol und seine Metaboliten (auch Terbutalin) werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die biliäre Elimination ist sehr gering (ca. 1 %) und nur ein geringer Anteil wird als unverändertes Terbutalin ausgeschieden. Der nicht resorbierte Anteil wird in unveränderter Form mit den Faeces ausgeschieden.

Bambuterol ist gegenüber inaktivierenden Enzymen wie COMT (Catechol-O-Methyltransferase) und MAO (Monoaminoxidase) resistent.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zum Übergang von Bambuterol in den Blutkreislauf des Feten liegen keine Untersuchungen vor. Für den wirksamen Metaboliten Terbutalin ist bekannt, dass beim Menschen nach i. v.-Injektion von Terbutalin die Plazentaschranke rasch überschritten wird. Nach 2 – 3 Stunden entspricht die Terbutalinplasmakonzentration im Nabelblut des Feten derjenigen im mütterlichen Kreislauf. Die Verteilung der Substanz in allen Organen des Feten ist nach weiteren 2 Stunden abgeschlossen. Sympathomimetische Effekte beim Feten können daher nach Gabe von Bambuterol nicht ausgeschlossen werden.

Für den Übergang von Bambuterol in die Muttermilch liegen keine eigenen Daten vor. Für den wirksamen Metaboliten Terbutalin

ist bekannt, dass nach oraler Gabe von 3 – 5 mg täglich bei stillenden Müttern in der Milch Konzentrationen von 2,5 – 4,6 ng/ml gefunden wurden. Im Plasma von Säuglingen ist der Wirkstoff weder nachgewiesen worden, noch sind sympathomimetische Symptome beobachtet worden.

Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen bekannt sind, sollte dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels, nur nach besonders kritischer Indikationsstellung angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte liegen bei peroraler Exposition bei 400 – 600 mg/kg KG bei der Maus, bei 800 – 1600 mg/kg KG bei der Ratte. Die Überdosierung von Bambuterol kann infolge einer Acetylcholinesterase-Hemmwirkung zu cholinergen Effekten führen.

Subchronische und chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an der Ratte mit peroraler Darreichung zeigten sich keine auffälligen Befunde.

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Hund wurden neben vorübergehenden Tachykardien vermehrt myokardiale Läsionen beobachtet. Diese Effekte sind für Betasympathomimetika bekannt.

Reproduktionstoxizität

Die Fertilitätsprüfung an der Ratte ergab bei der höchsten Dosis (303 mg/kg KG) eine signifikant niedrigere Anzahl von Gelbkörpern.

Ein Einfluss von Bambuterol auf die Embryonalentwicklung bei der Ratte und beim Kaninchen wurde nicht beobachtet.

Bei Verabreichung vom Beginn der Fetalentwicklung bis zum Ende der Laktationsphase traten bei Ratten nach 303 mg/kg KG eine verlängerte Tragzeit, vermehrt Totgeburten, verminderte Geburtsgewichte sowie ein leichter Anstieg der Neugeborenensterblichkeit bis zum Tag 3 der Säugeperiode auf.

Mutagenität

Untersuchungen zum Nachweis von Genmutationen verliefen negativ. Dagegen induzierte Bambuterol in vitro Chromosomenaberrationen. Dieser Effekt wurde in entsprechenden In-vivo-Untersuchungen nicht beobachtet und trat erst in einem Konzentrationsbereich auf, der weit über dem therapeutisch erreichten Plasmaspiegel liegt. Bei der therapeutischen Anwendung kann eine mutagene Wirkung am Menschen deshalb hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

Kanzerogenität

In einer Langzeitstudie an Mäusen wurde wie auch bei anderen Betasympathomimetika ein

dosisabhängig vermehrtes Auftreten von Hyperplasien der Uterusmuskulatur beobachtet. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

In einer Langzeitstudie an Ratten wurde in der maximalen Dosisgruppe (202 mg/kg KG) eine gesteigerte Inzidenz an Schilddrüsenadenomen registriert. Dieser Effekt trat in einem Dosisbereich auf, der 500fach über der therapeutischen Dosis für den Menschen liegt. Basierend auf den tierexperimentellen Untersuchungen kann bei der therapeutischen Anwendung von Bambuterol eine tumorigene und kanzerogene Wirkung auf den Menschen mit relativer Sicherheit ausgeschlossen werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Maisstärke, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Bambec Tabletten beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung oder Dose

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. Zulassungsnummer

31700.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

04.07.1995

10. Stand der Information

Mai 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig