

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyclocaps Salbutamol 200 µg
Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Einzeldosis Cyclocaps Salbutamol 200 µg enthält 0,276 mg Salbutamolsulfat. Dies entspricht einer (aus dem Mundstück) abgegebenen Dosis von 0,24 mg Salbutamolsulfat, entsprechend 0,2 mg Salbutamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

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.

Hinweis:

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

Hinweis:

Cyclocaps Salbutamol 200 µg ist nur angezeigt, wenn sich niedriger dosierte β_2 -

Sympathomimetika-haltige Arzneimittel zur Inhalation bei der Behandlung der Atemnot als nicht ausreichend erwiesen haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

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

Erwachsene (einschließlich ältere Personen und Jugendliche):

1 Einzeldosis entsprechend 0,2 mg Salbutamol

Kinder 4 - 12 Jahren:

1 Einzeldosis entsprechend 0,2 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 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 etwa 10 - 15 Minuten vorher, inhaliert.

Die Tagesgesamtdosis für Erwachsene soll 0,8 mg Salbutamol /bzw. wirkäquivalente Dosis einsetzen/ nicht überschreiten. Für Kinder soll die Tagesgesamtdosis 0,4 mg Salbutamol /bzw. wirkäquivalente Dosis einsetzen/ nicht überschreiten. Eine höhere Dosierung lässt im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen kann aber erhöht werden.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren bestimmt.

Art der Anwendung

Gemäß Bedienungsanleitung inhalieren.

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, Milchprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Cyclocaps Salbutamol 200 µg 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.

Cyclocaps Salbutamol 200 µg sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei:

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

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

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika wie Cyclocaps Salbutamol 200 µg 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.

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 Cyclocaps Salbutamol 200 µg 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Cyclocaps Salbutamol 200 µg und β -Rezeptorenblockern

führt zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung, wobei die Gabe von β -Rezeptoren-Blockern bei Patienten mit Asthma bronchiale das Risiko der Auslösung schwerer Bronchospasmen birgt.

Weiterhin kann die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika bei Behandlung mit Cyclocaps Salbutamol 200 μ g 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 Cyclocaps Salbutamol 200 μ g und Methylxanthinen (wie z.B. Theophyllin) oder anderen Sympathomimetika.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von Cyclocaps Salbutamol 200 μ g und Digitalisglykosiden.

Bei der Anwendung halogenierter Anästhetika, wie z.B. Halothan, Methoxyfluran oder Enfluran, muss bei Patienten, die mit Cyclocaps Salbutamol 200 μ g 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 Cyclocaps Salbutamol 200 μ g kann eine Hypokaliämie auftreten. Diese kann bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, insbesondere Methylxanthinen (z.B. Theophyllin), Kortikoiden, Diuretika oder Digitalis-glykosiden, oder bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie noch verstärkt werden. Eine Kontrolle der Blutsalze ist angezeigt, damit ggf. Kalium zugeführt werden kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Obwohl bisher keine teratogenen Wirkungen beim Menschen bekannt sind, sollte Salbutamol in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels nur nach besonders kritischer Indikationsstellung angewandt werden. Das Gleiche gilt wegen der Wehen hemmenden Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

Es ist unbekannt, ob Salbutamol unerwünschte Wirkungen auf das Neugeborene hat. Da Salbutamol in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung empfohlen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zur Auswirkung dieser Arzneimittel auf die Fahrtauglichkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen, insbesondere bei höherer Dosierung, kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen aber beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie bei Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 10\%$)

Häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)

Gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)

Selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)

Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Häufig:

Tremor, Kopfschmerzen, Tachykardie

Gelegentlich:

Herzklopfen, Reizung im Mund oder Rachenbereich, Muskelkrämpfe

Selten:

Hypokaliämie, periphere Vasodilatation

Sehr selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Juckreiz, Urtikaria, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Kollaps.

Laktatazidose, Hyperaktivität, paradoxer Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolie. Myocardiale Ischämie.

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

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 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.

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 günstig beeinflussen.
- 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.
- Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.
- Im Falle von ausgeprägteren Blutdrucksenkungen ist eine Volumensubstitution (z.B. Plasmaersatzmittel) zu empfehlen.

Es muss mit der Entwicklung einer Hypokaliämie gerechnet werden, so dass entsprechende Kontrollen des Elektrolythaushaltes und 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

Broncholytikum/Antiasthmikum/ β_2 -Sympathomimetikum

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 β -adrenergen Rezeptor an die Zellmembran bindet und hierdurch eine Umwandlung von AMP 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 kontraktile 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 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.

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.

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 Glukokorticoiden 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 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 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 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 $3,4 \pm 0,6$ 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 gentoxisches Potential von Salbutamol. Unter Langzeitgabe von sehr hohen Dosen von Salbutamol an Ratten kommt es, wie auch bei anderen Beta-Sympathomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

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

Lactose-Monohydrat (enthält geringe Mengen an Milchproteinen)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/AL-Blisterstreifen in Packungen mit:

20 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation und Cyclohaler

60 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation und Cyclohaler

200 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation und Cyclohaler (N1)

400 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation und Cyclohaler (N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte der Patient von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal in den Gebrauch des Inhalators eingewiesen werden. Eine vollständige Bedienungsanleitung findet sich in der Packungsbeilage.

Es ist wichtig, den Patienten verständlich zu machen, dass die Gelatine-Kapsel in sehr seltenen Fällen brechen kann und kleine Gelatinateilchen nach der Inhalation in Mund oder Rachen gelangen können. Dem Patienten kann versichert werden, dass die Gelatine in der Mundhöhle aufweicht und geschluckt werden kann. Die Tendenz der Kapsel zu brechen, kann durch nur einmaliges Anstechen verringert werden.

Die Kapsel sollte dem Blisterstreifen erst unmittelbar vor Gebrauch entnommen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PB Pharma GmbH

Lise-Meitner-Straße 10

40670 Meerbusch

Tel.: 02159 / 91 44 70

Fax: 02159 / 91 44 45

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

18421.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.08.1992 / 02.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig