

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

**SALBUTAMOL Inhaler**  
САЛБУТАМОЛ Инхалер

### 2. Количествен и качествен състав

Всяко впръскване съдържа 0,1 mg лекарствено вещество salbutamol.

За помощните вещества виж т. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Суспенсия под налягане за инхалация.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

SALBUTAMOL Inhaler е показан за предотвратяване и симптоматично лечение на пристъпите и обострянията при всички форми на астма. SALBUTAMOL Inhaler е показан за лечение и на обратимата компонента на бронхиалната обструкция, дължаща се на хроничен бронхит и/или емфизем.

SALBUTAMOL Inhaler е подходящ и като превантивна мярка при определени условия, за които пациентът знае, че провокират астматичен пристъп (например физическо натоварване или въздействие на алерген, което не може да бъде избегнато).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

SALBUTAMOL Inhaler е показан само за инхалаторна употреба.

Продължителността на действието на salbutamol при повечето пациенти е 4-6 часа, като ефектът започва 5 минути след приема.

Нарастващото използване на  $\beta_2$ -агонисти може да бъде показател за влошаване на астмата. В такива случаи може да бъде необходима преоценка на терапевтичния план при болния и трябва да се има предвид съпътстваща кортикостероидна терапия.

При пациентите, които се затрудняват с координацията на дишането при използването на инхалаторното устройство под налягане с дозираща помпа, SALBUTAMOL Inhaler може да се прилага с помощта на обемна камера за инхалиране например Volumatic™.

Дозирането и честотата на приложението трябва да се увеличават само по лекарска препоръка, тъй като могат да се наблюдават неблагоприятни ефекти, свързани с предозиране.

По-честото приложение или приложението на повече дози от лекарствения продукт не повишават терапевтичната ефикасност на salbutamol, а може дори да намалят ефикасността и да доведат до тахифилаксия и тахиаритмия.

#### ▪ Овладяване на остри пристъпи на бронхоспазъм:

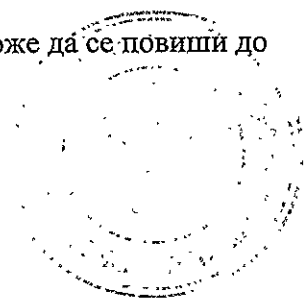
Възрастни: 100 или 200  $\mu\text{g}$  с честота съобразена със състоянието, но не по често от на всеки 20 минути.

Деца над 12 години: 100  $\mu\text{g}$ , като при необходимост дозата може да се повиши до 200  $\mu\text{g}$ .

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11536/05.10.05

681/13.09.05 *Мелц*



▪ **Предотвратяване на бронхоспазъм, предизвикан от контакт с познат алерген или от физическо усилие:**

Възрастни: По 100-200 µg 15 минути преди контакт с алергена или усилието.

Деца над 12 години: По 100 µg 15 минути преди контакт с алергена или усилието, като при необходимост дозата може да се повиши до 200 µg.

▪ **Поддържаща терапия:**

Възрастни: до 100-200 µg три-четири пъти дневно.

Деца над 12 години: до 200 µg три-четири пъти дневно.

Използването на SALBUTAMOL Inhaler при нужда не трябва да бъде повече от четири пъти в денонощието. По-честата употреба или рязкото повишаване на дозата говорят за влошаване на бронхиалната астма.

#### 4.3. Противопоказания

Salbutamol не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества на продукта.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Salbutamol трябва да се прилага внимателно при пациенти със сърдечна недостатъчност, с предразположение към поява на тахиаритмии, с коронарна артериална болест, артериална хипертония, хипертиреозидизъм.

Върховият експираторен дебит (ВЕД) трябва да се мониторира при пациенти с голям риск от екзацербация на пристъпите на бронхоспазъм.

В случай че, клиничното подобрение трае по-малко от 3 часа след приложението на обичайно ефективна доза salbutamol, се препоръчва консултация с лекар.

Трябва да се провери техниката на инхалиране, за да се установи наличието на синхрон между вдихване и инхалиране. Това е от голямо значение за добро разпределение на лекарството в белите дробове.

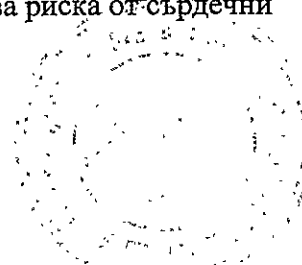
#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Salbutamol трябва да се прилага внимателно при пациенти, лекувани с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) или трициклични антидепресанти, тъй като адитивните ефекти на стимулиране на  $\beta_1$ -адренергичните рецептори може да предизвикат тахикардия.

Неселективните блокери на  $\beta$ -адренергичните рецептори (например propranolol) неутрализират ефектите на salbutamol.

Успоредното приложение на salbutamol и theophylline потенцира бронходилатацията и увеличава риска от нежелани реакции, по-специално нежеланите реакции от страна на сърцето (палпитации и тахиаритмии).

Глюкокортикоидите повишават чувствителността на  $\beta_2$ -адренергичните рецептори към salbutamol. Успоредното приложение на salbutamol и глюкокортикоиди или други лекарствени продукти, влияещи на електролитния баланс, увеличава риска от сърдечни аритмии, особено при пациенти с хипокалиемия.



#### 4.6. Бременност и кърмене

Съгласно общоприетото правило по време на бременност Salbutamol Inhaler може да се прилага само ако по преценка на лекаря очакваната полза от лечението на майката е по-голяма от всеки възможен риск за плода.

Salbutamol вероятно се екскретира в кърмата при човека.

Ако кърмачката приема salbutamol, се препоръчва заместване на майчиното мляко с мляко за изкуствено хранене.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са установени ефекти на salbutamol върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Най-честите нежелани реакции включват тревожност и мускулен тремор, които се наблюдават главно в началото на лечението и отзвучават с продължаването на терапията.

Понякога може да се наблюдава тахикардия или главоболие.

При спазване на препоръчаните дозировка и интервали между приемите, по-често при пациенти, страдащи от сърдечносъдови болести, само спорадично настъпват коронарна болка, сърдечни аритмии, хипертония, гадене, повръщане и хиперхидроза.

Много рядко могат да се появят реакции на свръхчувствителност, предизвикани от лекарството (парадоксален бронхоспазъм, дразнене на лигавицата на устата и фаринкса) или реакции на свръхчувствителност, предизвикани от лекарственото вещество (уртикария, ангионевротичен едем, хипотония, ортостатичен колапс).

Продължителната употреба на salbutamol и особено съкращаването на интервалите между приемите може да доведе до развитие на толеранс, т.е. бронхоразширяващият ефект значимо да отслабне или да липсва в резултат на намалена чувствителност на  $\beta_2$ -адренергичните рецептори към salbutamol.

#### 4.9. Предозиране

Предозиране на salbutamol може да настъпи в случай че се превиши максималната еднократна доза (две впръсквания наведнъж), което може да се случи, ако пациентът прецени, че бронхоразширяващият ефект е твърде бавен/слаб или при съкращаване на интервала между последователните дози (този интервал трябва да бъде най-малко 4 часа).

Симптоматиката след леко предозиране на salbutamol включва гадене, тревожност, главоболие и световъртеж, тремор на ръцете, хипокалиемия, повишено систолично налягане и понижено диастолично налягане.

Тежкото предозиране, което на практика е невъзможно при формите за респираторно приложение, може да предизвика всички изброени по-горе симптоми, както и хипертония и сърдечни аритмии.

#### ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕДОЗИРАНЕ НА SALBUTAMOL

В случай на предозиране на salbutamol се препоръчва приложение на селективен блокер на  $\beta_1$ -адренергичните рецептори, въпреки че подобни лекарства трябва да се прилагат внимателно при пациенти с предразположение към бронхоспазъм.

След предозиране със salbutamol може да се развие животозастрашаваща хипокалиемия. Необходимо е да се следят серумните нива на калия.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: R03AC02

Salbutamol е относително специфичен агонист на  $\beta_2$ -адренергичните рецептори, макар че  $\beta_1$ -адренергичните рецептори също се стимулират при приложение на големи дози от лекарството. Salbutamol Inhaler предизвиква бронходилатация, чрез която облекчава бронхоспазма, инхибиране дегранулацията на мастоцитите и освобождаване медиаторите на възпалението (левкотриени, хистамин), които индуцират бронхоспазъм. Тези ефекти се медираат чрез стимулация на  $\beta_2$ -адренергичните рецептори, което води до вътреклетъчно натрупване на цикличен 3'5'-аденозин монофосфат (сАМР); все още механизмът, по който salbutamol подобрява отделянето на секрецията от бронхиалната мукоза остава неизяснен.

Бронходилаторният ефект започва около 5 минути след впръскването на salbutamol и продължава 4-6 часа.

Установено е също, че salbutamol стимулира цилиарния транспорт в бронхите, инхибира освобождаването на липозомни ензими, увеличава секрецията на сърфактант, намалява пропускливостта на капилярите и предизвиква разширяване на най-малките пулмонални и бронхиални съдове.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Salbutamol лесно се резорбира в гастроинтестиналния тракт.

След перорално приложение salbutamol преминава first-pass метаболизъм в черния дроб и, вероятно, в чревната стена, като приблизително половината от приложената доза се екскретира с урината под формата на неактивни сулфатни конюгати (останалата част се екскретира в непроменен вид). При интравенозно приложение по-неактивните сулфатни конюгати се екскретират с урината.

Salbutamol вероятно не се метаболизира в белия дроб, поради което след респираторно приложение се метаболизира тази част, която е била погълната или резорбирана от белия дроб в системната циркулация. След инхалаторно приложение действието на salbutamol настъпва бързо (след около 5 минути) и има малка продължителност (около 4 часа).

Елиминационният полуживот на salbutamol варира от 1,5 до 7 часа и е най-кратък след интравенозно приложение, а средни стойности са установени при перорално приложение. Елиминационният полуживот след инхалаторно приложение е най-дълъг, което вероятно предполага бавната му резорбция от белия дроб.

Проведено е проучване на фармакокинетичните параметри при 12 здрави доброволци – 8 жени и 4 мъже. Всички доброволци са били подробно информирани за целите на проучването и вероятните ефекти и са дали писменото си съгласие за участие в проучването.

В кръстосаното (cross-out) проучване са използвани следните лекарствени продукти:

Изпитван активен лекарствен продукт – salbutamol, производство на PZF POLFA S.A., освобождаващ 100  $\mu$ g salbutamol при едно впръскване, партида № 10494.

Референтен активен лекарствен продукт – лекарство по утвърден фармакотерапевтичен стандарт, освобождаващо също 100  $\mu$ g salbutamol при едно впръскване.

Проучването е било осъществено в два етапа. На първия етап на 6 случайно избрани доброволци е приложена една доза аерозол на PZF POLFA S.A., а на останалите доброволци – една доза референтен активен лекарствен продукт.

На втория етап, проведен една седмица по-късно, лекарствата са разменени (метод cross-out). Всички доброволци са приемали лекарството на гладно, с първо хранене 2 часа след приложението на лекарството.

Кръвни проби (около 5 ml) се вземани от *vena basilica* точно преди приложението на лекарството и 0,083; 0,166; 0,333; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 4,00; 6,00; 8,00; 10,00 и 12,00 часа след това.

След коагулиране и центрофугиране на морфологичните елементи на кръвта серумът е бил замразяван и съхраняван до анализа при температура  $-18^{\circ}\text{C}$ . Серумните концентрации на salbutamol, използвани за изчисляване на фармакокинетичните параметри и бионаличността, се анализирани чрез HPLC (високоэффективна течна хроматография). Фармакокинетичните параметри са изчислявани с компютър PC/XT IBM.

Елиминационната константа ( $k_{el}$ ) е изчислявана чрез нелинейна регресия, площта под кривата концентрация/време (AUC) е изчислявана с помощта на трапецов метод, а обемът на разпределение ( $V_d$ ) и клирънсът (Cl) са изчислявани въз основа на стойностите за AUC.

Бионаличността (biological availability degree) е изчислявана като съотношение на площите под кривата концентрация/време след приложението на активния изпитван лекарствен продукт и активния референтен лекарствен продукт.

Серумните концентрации на salbutamol показват сходни разлики между отделните участници и за двата продукта. След приложението на активния изпитван лекарствен продукт максимална серумна концентрация е била отбелязана след 0,083 часа и е варирала между 6,97 и 13,22 ng/ml.

Сходни разлики по отношение на времето до достигане на максимална серумна концентрация (само в един случай то е било под 0,166 min) и сходни разлики между максималните концентрации (6,68 – 13,31 ng/ml) са наблюдавани след приложението на референтния активен лекарствен продукт. Не е установена разлика в средните стойности за всички фармакокинетични параметри на двата анализирани продукта.

Всички тези параметри, описващи биологичната бионаличност – AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , както и степента на биологична бионаличност, са били идентични след приложение на изпитвания продукт и референтния продукт.

Липсата на значими разлики между серумните концентрации, фармакокинетичните параметри и лекарствената бионаличност позволяват да се направи извода, че salbutamol, производство на PZF POLFA S.A. се характеризира с бионаличност, идентична на тази на активния референтен лекарствен продукт на добре утвърден фармакотерапевтичен стандарт.

#### Фармакокинетични показатели и показатели за бионаличност:

B (ng/ml)	начална концентрация на елиминационната фаза
$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	елиминационна константа
$T_{0,5}$ (h)	време на биологично полуелиминиране
$V_d$ (l)	обем на разпределение
$V_d/kg$ (l/kg)	относителен обем на разпределение
Cl (ml/min)	клирънс
Cl/kg (ml/min/kg)	клирънс на kg телесна маса
$C_{max}$ (ng/ml)	максимална концентрация
Средна $C_{max}$ (ng/ml)	средна стойност на максималната концентрация
$T_{max}$ (h)	време до достигане на максимална концентрация
Средно $T_{max}$ (h)	средна стойност на $T_{max}$ (h)
AUC (ng/ml x h)	площ под кривата концентрация/време
EBA (%)	бионаличност

	Изпитван активен лекарствен продукт	Референтен активен лекарствен продукт
B (ng/ml)	7,68±2,92	8,17±2,49
$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0,248±0,127	0,240±0,073
$T_{0,5}$ (h)	3,31±1,23	3,18±1,09

Vd (l)	15,74±9,69	13,33±5,18
Vd/kg (l/kg)	0,27±0,17	0,22±0,09
Cl (ml/min)	3,52±1,90	2,97±1,12
Cl/kg (ml/min/kg)	0,060±0,032	0,053±0,024
C <sub>max</sub> (ng/ml)	9,98	10,20
Средна C <sub>max</sub> (ng/ml)	10,20±2,12	10,00±2,50
T <sub>max</sub> (h)	0,083	0,083
Средно T <sub>max</sub> (h)	0,083±0,000	0,090±0,024
AUC (ng/ml x h)	37,03	35,09
EBA (%)	105,5	100

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Резултатите от експериментални изследвания са доказали, че salbutamol притежава ниска токсичност.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

1,1,1,2-tetrafluoroethane – до 75 mg/впръскване

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

### 6.3. Срок на годност

2 години.

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се прегрява (над 50°C).

### 6.5. Данни за опаковката

Контейнер под налягане, запечатан с дозираща помпа.

Съдържа не по-малко от 200 дозирани впръсквания.

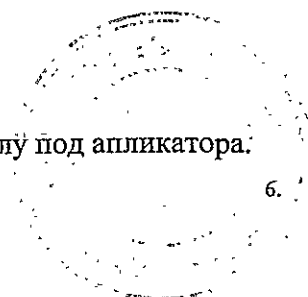
### 6.6. Препоръки при употреба

Правилната употреба на инхалера е от съществено значение за ефикасността на лечението. Позволява се прилагане на лекарството при деца само под наблюдението на възрастни.

Разклатете добре контейнера и натиснете дозиращата помпа един или два пъти, за да подготвите инхалера за употреба.

#### Преди и по време на инхалиране следвайте тези инструкции:

1. Отстранете предпазната капачка на апликатора за уста.
2. Преди употреба разклатете инхалера добре.
3. Дръжте инхалера между пръстите и палеца, като палеца поставете долу под апликатора.



4. Издишайте.
5. Държейки контейнера поставете апликатора в устата си между зъбите и затворете устни около него, но не го захапвайте. Стрелката на етикета и основата на контейнера трябва да сочи нагоре.
6. Докато си поемате дълбоко въздух натиснете основата на контейнера, за да впръскате salbutamol, като продължавате да вдишате продължително и дълбоко. Задръжте дъха си докато ви е възможно.
7. Докато задържате дъха си, извадете апликатора за уста и отстранете инхалера от устата.
8. Издишайте.
9. Поставете отново предпазната капачка върху апликатора за уста.
10. Ако трябва повторно да натиснете, дръжте инхалера изправен и изчакайте половин минута преди да повторите действията от точки 2 до 10.

Апликаторът се покрива чрез натискане и щракване на капачката в изходна позиция.

### **Важно!**

Да не се бърза при изпълнението на точките 4, 5 и 6. Важно е по време на инхалиране на продукта да се вдишва, колкото е възможно по-бавно. Действията трябва да се репетират няколко пъти пред огледало. Ако видите аерозола да излиза от върха на инхалера или отстрани на устата Ви, трябва да започнете отново от точка 2. Ако вашият лекар Ви е дал инструкции, различни от описаните, трябва много внимателно да ги прилагате. Посъветвайте се с вашия лекар, ако имате някакви трудности.

### **1. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford, Middlesex  
UB6 0NN, UK

### **8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

№ 20030690

### **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

### **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

