

26.02.2024

Informationsschreiben**Ausnahmegenehmigung nach § 79 Abs. 5 AMG für ALBUTEROL SULFATE Inhalation Aerosol 90 mcg with Dose Indicator (PZN 19267929) infolge eines Versorgungsmangels mit Salbutamol-haltigen Fertigarzneimitteln in pulmonaler Darreichungsform**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit der Regierung von Oberbayern und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte die Hexal AG Sie über eine Maßnahme zur Abmilderung des Versorgungsengpasses bei Salbutamol-haltigen Fertigarzneimitteln in pulmonaler Darreichungsform informieren:

Das Bundesministerium für Gesundheit hat am 15.12.2023 einen Versorgungsmangel in Deutschland mit Salbutamol-haltigen Arzneimitteln in pulmonaler Darreichungsform nach § 79 Abs. 5 AMG festgestellt.

Auf Antrag hat die Hexal AG von der zuständigen Aufsichtsbehörde, der Regierung von Oberbayern, die Gestattung gemäß § 79 Abs. 5 AMG erhalten, das für den U.S.-amerikanischen Markt zugelassene Arzneimittel *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol 90 mcg with Dose Indicator* (ANDA207085, NDC Code: 0054-0742-87), in Deutschland ab dem 26.02.2024 in den Verkehr zu bringen. Die Gestattung gilt vorerst bis einschließlich 31.08.2024, jedoch längstens bis zur Aufhebung des im Bundesanzeiger veröffentlichten Versorgungsengpasses durch das Bundesministerium für Gesundheit. Ware, die sich bereits in Deutschland in den jeweiligen Handelsstufen in Verkehr befindet, kann jedoch weiterhin abgegeben werden.

Aufgrund der vorliegenden Gestattung kann *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol 90 mcg with Dose Indicator* (nachfolgend als „**Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol**“ bezeichnet) zulasten der gesetzlichen und privaten Krankenkassen an die Anwender abgegeben werden.

Das Produkt ist unter der PZN 19267929 und unter dem Produktnamen Albuterol Sulfate Inh. Aerosol Hikma 200 HUB USA bzw. der Produktbezeichnung ALBUTEROL SULFATE INH USA in der Lauer-Taxe aufgeführt.

In den USA wird dieses Arzneimittel von der Firma Hikma Pharmaceuticals USA Inc., Berkeley Heights, NJ 07922 in Verkehr gebracht, als eingetragener Co-Distributor des Zulassungsinhabers Sandoz Inc., U.S.A.

Hersteller des Produktes ist die Aeropharm GmbH, François-Mitterrand-Allee 1, 07407 Rudolstadt, Deutschland, die ebenfalls SalbuHEXAL® N Dosieraerosol 100 Mikrogramm/Dosis Druckgasinhalation (nachfolgend als „**SalbuHEXAL® N Dosieraerosol**“ bezeichnet) fertigt.

Bei *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* handelt es sich um ein Dosieraerosol, welches – wie nachfolgend gezeigt – im Wesentlichen vergleichbar ist zu dem für den deutschen Markt zugelassenen Produkt *SalbuHEXAL® N Dosieraerosol* (PZN 1417699 N1, Zul.-Nr.: 67774.00.00).

- Beide Produkte haben den gleichen Wirkstoff: Der im deutschsprachigen Raum als *Salbutamol* bezeichnete Wirkstoff wird im US-amerikanischen als *Albuterol* bezeichnet.
- Die Abgabemenge an Salbutamol/Albuterol, sowie die Gesamtzahl an entnehmbaren Hüten (200 Hübe/Dosieraerosol) und die Anwendung sind vergleichbar:
Beide Produkte geben die gleiche Dosis an den Patienten ab (= aus dem Mundstück):
108 µg Salbutamol-/Albuterolsulfat entsprechen 90 µg Salbutamol-/Albuterol-Base
- Beide Produkte haben die gleiche Dosierung (= Dosis, die über das Ventil abgegeben wird):
120 µg Salbutamol-/Albuterolsulfat entsprechen 100 µg Salbutamol-/Albuterol-Base.
- Die Anwendung und Handhabung des Arzneimittels *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* wird in der englisch- und deutschsprachigen Packungsbeilage (Link siehe unten) mittels Piktogrammen detailliert beschrieben.

Bitte beachten Sie jedoch bei Ihrer Verordnung, dass *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* anders als *SalbuHEXAL® N Dosieraerosol* nur in der Packungsgröße 1 Stück verfügbar ist.

Bitte beachten Sie, dass bei *SalbuHEXAL® N Dosieraerosol* die über das Ventil abgegebene Dosis auf der Vorderseite der Faltschachtel (100 µg) benannt wird, während bei *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* die aus dem Mundstück abgegebene Dosis gekennzeichnet (90 µg) ist.

Dadurch ergeben sich die unterschiedlichen Mengenangaben auf der jeweiligen Faltschachtel:



Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol besitzt im Gegensatz zu *SalbuHEXAL® N Dosieraerosol* einen Dosierzähler auf dem Druckgasbehälter. Somit kann jederzeit die noch vorhandene Menge an Hüben abgelesen werden. Es ergibt sich durch diesen Zähler keine prinzipielle Änderung in der Anwendung.

Die Inhalierhilfen "AeroChamber Plus®-Spacer" und "Vortex-Spacer" passen auch auf *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol*.

Im Anhang zu diesem Informationsschreiben finden Sie eine Abbildung der Faltschachtel, die englischsprachige Original-Gebrauchsinformation von *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* sowie eine deutsche Übersetzung.

Diese Angaben können ebenso auf der Homepage der Hexal AG in der Rubrik *Produkte* unter *Albuterol* eingesehen werden:

<https://www.hexal.de/patienten/produkte/albuterol>

Die Kontaktadresse für die Meldung von Qualitätsbeanstandungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Pharmakovigilanz) lautet:

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: hexal.reklamationen@hexal.com (Beanstandungen)

E-Mail: adverse.event.germany@sandoz.com (Nebenwirkungen)

Bitte beachten Sie, dass die Ware keine Serialisierungskennzeichen trägt, die im deutschen System abrufbar sind. Die Ware kann somit nicht im System ausgebucht werden. Sofern Zweifel an der Echtheit des Produkts bestehen, vergleichen Sie bitte die Chargennummern mit den auf unserer Firmenhomepage (Fachkreise) <https://www.hexal.de/patienten/produkte/albuterol> hinterlegten Chargennummern, der Abbildung der Faltschachtel in der Anlage oder stellen Sie eine Anfrage über:

Telefon: +49 (0)800 439 25 27

Fax: +49 (0)800 439 25 32

E-Mail: service@hexal.com.

Wir bitten Sie, Patient*innen bei Abgabe des *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* über die oben genannten Punkte sowie die online-Verfügbarkeit der Gebrauchsinformationen (in englischer Originalfassung und deutscher Übersetzung) aufzuklären und diesen die deutsche Übersetzung der Gebrauchsinformation in ausgedruckter Form bereitzustellen.

Wir danken Ihnen für Ihr Mitwirken. Sollten Sie Rückfragen haben, erreichen Sie uns unter medwiss@hexal.com oder der Tel.-Nr. 08024 / 908-0.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Hexal AG

Anhänge:

- Abbildung der Faltschachtel
- die englischsprachige Original-Gebrauchsinformation von *Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol* sowie eine deutsche Übersetzung

Hinweise:

Albuterolsulfat und Salbutamolsulfat sind unterschiedliche Bezeichnungen, die sich auf denselben Wirkstoff beziehen.

Albuterolsulfat ist die offizielle generische Bezeichnung in den USA. Die von der Weltgesundheitsorganisation WHO empfohlene Bezeichnung für das Arzneimittel ist Salbutamolsulfat.

Die abgegebenen bzw. inhalierten Mengen an Salbutamol aus Albuterolsulfat Inhalationsaerosol mit Dosiszähler und den in Deutschland verfügbaren Salbutamol Dosieraerosolen sind entgegen der abweichenden Deklaration der Dosierstärke dieselben.

Die Angaben bzgl. der abgegebenen Menge an Wirkstoff beziehen sich auf die Abgabedosis aus dem Ventil (120 Mikrogramm Albuterolsulfat entsprechend 100 Mikrogramm Albuterol) sowie dem Mundstück (108 Mikrogramm Albuterolsulfat entsprechend 90 Mikrogramm Albuterol).

Die in Deutschland zugelassene Deklaration bezieht sich dabei auf die abgegebene Menge aus dem Ventil (= 100 Mikrogramm Salbutamol), wohingegen sich in den USA die zugelassene Deklaration auf die abgegebene Menge aus dem Mundstück (= 90 Mikrogramm Salbutamol) bezieht.

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol mit Dosiszähler

NUR ZUR ORALEN INHALATION

Gebrauchsanleitung

Lesen Sie diese Gebrauchsanleitung, bevor Sie mit der Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol beginnen und jedes Mal, wenn Sie eine Nachfüllpackung erhalten. Es können sich neue Informationen ergeben. Diese Informationen ersetzen nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihren Gesundheitszustand oder Ihre Behandlung. Ihr Arzt sollte Ihnen zeigen, wie Ihr Kind Albuterolsulfat Inhalationsaerosol anwenden sollte.

Wichtige Informationen:

- **Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ist nur zur oralen Inhalation bestimmt.**
- Nehmen Sie Albuterolsulfat Inhalationsaerosol genau nach Anweisung Ihres Arztes ein.

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol wird in einem Kunststoffgehäuse mit einer Dosisanzeige geliefert. Der Dosisanzeiger befindet sich auf der Oberseite des Behälters, der in ein Kunststoffgehäuse passt (siehe Abbildung A). Das Anzeigefenster der Dosisanzeige zeigt Ihnen an, wie viele Sprühstöße des

Arzneimittels Sie noch haben. Jedes Mal, wenn Sie auf die Mitte der Dosisanzeige drücken, wird ein Sprühstoß des Arzneimittels abgegeben.

- Verwenden Sie das Kunststoffgehäuse des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols **nicht** mit einem Behältnis eines anderen Präparates.

- Verwenden Sie das Behältnis des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols **nicht** mit einem Kunststoffgehäuse eines anderen Arzneimittels.

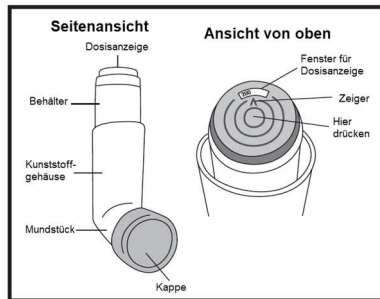


Abbildung A

Bevor Sie Albuterolsulfat Inhalationsaerosol zum ersten Mal verwenden, vergewissern Sie sich, dass der Zeiger der Dosisanzeige rechts von der Inhalationsmarkierung "200" im Anzeigefenster der Dosisanzeige steht (**siehe Abbildung A**).

Jedes Behältnis mit Albuterolsulfat Inhalationsaerosol enthält 200 Sprühstöße des Arzneimittels. Dies schließt nicht die Sprühstöße des Arzneimittels ein, die zum Vorbereiten Ihres Inhalators verwendet werden.

- Die Dosisanzeige im Anzeigefenster bewegt sich nach jeweils 10 Sprühstößen weiter.

- Die Zahlen im Anzeigefenster der Dosisanzeige ändern sich nach jeweils 20 Sprühstößen.

- Die Hintergrundfarbe der Dosisanzeige im Anzeigefenster wechselt auf Rot (wie in **Abbildung B** schattiert dargestellt), wenn nur noch 20 Sprühstöße des Arzneimittels in Ihrem Inhalator vorhanden sind. Zu diesem Zeitpunkt sollten Sie daran denken, sich ein neues Rezept für Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ausstellen zu lassen oder Ihren Arzt zu fragen, ob Sie ein weiteres Rezept benötigen.

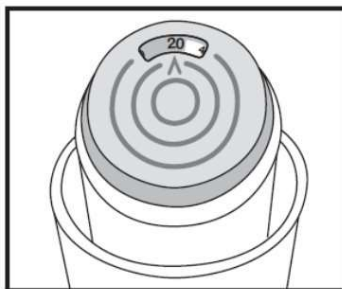


Abbildung B

Vorbereiten des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols:

Bevor Sie Albuterolsulfat Inhalationsaerosol zum ersten Mal verwenden, sollten Sie Ihren Inhalator vorbereiten. Wenn Sie Ihr Albuterolsulfat Inhalationsaerosol länger als **2 Wochen** nicht verwendet haben, sollten Sie Ihren Inhalator vor dem Gebrauch erneut vorbereiten.

- Nehmen Sie die Kappe vom Mundstück ab (**siehe Abbildung C**). Überprüfen Sie das Innere des Mundstücks vor dem Gebrauch auf Fremdkörper.
- Vergewissern Sie sich, dass das Behältnis vollständig in das Kunststoffgehäuse eingesetzt ist.
- Halten Sie den Inhalator von Ihrem Gesicht weg in aufrechter Position und **schütteln Sie ihn gut**.
- Drücken Sie in der Mitte der Dosisanzeige diese vollständig nach unten, um einen Sprühstoß des Arzneimittels freizusetzen. Sie hören möglicherweise ein leises Klicken der Dosisanzeige, wenn der Zähler während der Anwendung herunterzählt.
- Wiederholen Sie diesen Vorbereitungsschritt weitere 3 Male, um **insgesamt 4 Sprühstöße** des Arzneimittels freizusetzen. Schütteln Sie den Inhalator vor jedem Sprühstoß gut.
- Nach diesen 4 Sprühstößen sollte die Dosisanzeige auf „200“ stehen. Es befinden sich nun noch 200 Sprühstöße des Arzneimittels im Behältnis.
- Ihr Inhalator ist nun einsatzbereit.

Anwendung Ihres Albuterolsulfat Inhalationsaerosols:

Schritt 1: Schütteln Sie den Inhalator vor jedem Gebrauch gut. Entfernen Sie die Kappe vom Mundstück (**siehe Abbildung C**). Überprüfen Sie das Innere des Mundstücks vor dem Gebrauch auf Fremdkörper. Vergewissern Sie sich, dass das Behältnis vollständig in das Kunststoffgehäuse eingesetzt ist.

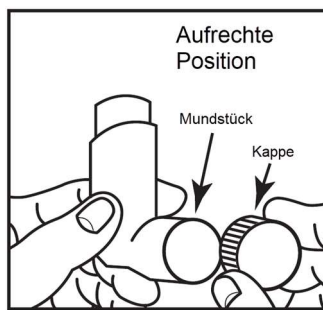


Abbildung C

Schritt 2: Atmen Sie so tief wie möglich durch den Mund aus. Halten Sie den Inhalator in aufrechter Position, wobei das Mundstück zu Ihnen zeigt, und nehmen das Mundstück in den Mund (**siehe Abbildung D**). Umschließen Sie das Mundstück mit Ihren Lippen.



Abbildung D

Schritt 3: Während Sie tief und langsam einatmen, drücken Sie mit dem Zeigefinger auf die Mitte der Dosisanzeige, bis sich das Behältnis nicht mehr bewegen lässt und ein Sprühstoß freigesetzt wurde (**siehe Abbildung D**). Beenden Sie dann das Herunterdrücken.

Schritt 4: Halten Sie den Atem bis zu 10 Sekunden bzw. so lange an, wie es für Sie angenehm ist. Nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund und atmen Sie dann aus.

Schritt 5: Wenn Ihr Arzt Ihnen zusätzliche Sprühstöße des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols verordnet hat, warten Sie 1 Minute und schütteln Sie dann den Inhalator gut. **Wiederholen Sie die Schritte 3 bis 5** im Abschnitt "**Anwendung des Albuterolsulfat-Inhalationsspray-Inhalators**".

Schritt 6: Setzen Sie die Schutzkappe unmittelbar nach der Anwendung wieder auf den Inhalator.

Reinigung des Albuterolsulfat-Inhalationsspray-Inhalators:

Es ist sehr wichtig, dass Sie das Mundstück sauber halten, damit sich das Arzneimittel nicht ablagern kann und den Sprühstoß durch das Mundstück dadurch blockiert. **Reinigen Sie das Mundstück einmal pro Woche** oder wenn Ihr Mundstück verstopft ist (**siehe Abbildung F**).

Schritt 1: Entfernen Sie das Behältnis aus dem Kunststoffgehäuse und nehmen Sie die Kappe vom Mundstück ab. **Reinigen Sie nicht das Metallbehältnis und lassen Sie es nicht nass werden.**

Schritt 2: Lassen Sie zum Reinigen 30 Sekunden lang warmes Wasser durch die obere und untere Öffnung des Mundstücks fließen (**siehe Abbildung E**).

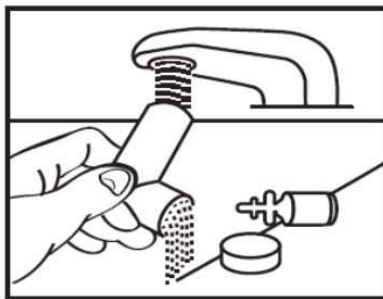


Abbildung E

Schritt 3: Schütteln Sie so viel Wasser wie möglich vom Mundstück ab.

Schritt 4: Schauen Sie in das Mundstück, um sich zu vergewissern, dass sämtliche Ablagerungen des Arzneimittels vollständig entfernt wurden. Wenn das Mundstück durch Ablagerungen verstopft wird, kommt nur wenig oder gar kein Arzneimittel aus dem Mundstück (**siehe Abbildung F**). Sind weiterhin Ablagerungen vorhanden, wiederholen Sie die Schritte 2 bis 4 im Abschnitt "**Reinigung Ihres Albuterolsulfat Inhalationsaerosols**".

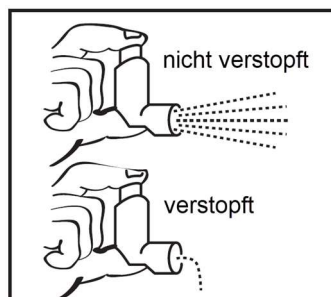


Abbildung F

Schritt 5: Lassen Sie das Mundstück an der Luft trocknen, z. B. über Nacht (**siehe Abbildung G**). Setzen Sie das Behältnis **nicht** wieder in das Kunststoffgehäuse ein, solange das Mundstück noch feucht ist.

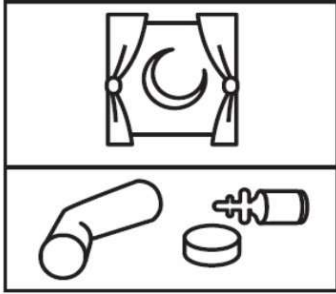


Abbildung G

Schritt 6: Wenn das Mundstück trocken ist, setzen Sie das Behältnis wieder in das Kunststoffgehäuse ein und setzen Sie die Kappe auf das Mundstück.

Hinweis:

Wenn Sie Ihren Albuterolsulfat-Inhalationsaerosol-Inhalator verwenden müssen, bevor er vollständig trocken ist, setzen Sie das Behältnis wieder in das Kunststoffgehäuse ein und schütteln Sie den Inhalator gut. Halten Sie den Inhalator weg von Ihrem Gesicht und drücken Sie 2 Mal auf die Mitte der Dosisanzeige, um insgesamt **2 Sprühstöße** in die Luft abzugeben. Nehmen Sie Ihre vorgeschriebene Dosis ein; reinigen und trocknen Sie dann Ihren Inhalator wie im Abschnitt "**Reinigung Ihres Albuterolsulfat Inhalationsaerosols**" beschrieben.

Wie sollte ich Albuterolsulfat Inhalationsaerosol aufbewahren?

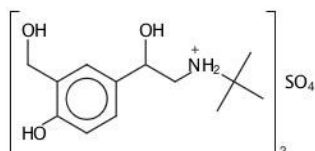
- Lagern Sie Albuterolsulfat Inhalationsaerosol bei einer Raumtemperatur zwischen 20 °C und 25 °C.
- Lagern Sie das Arzneimittel mit dem Mundstück nach unten.
- Vermeiden Sie es, Albuterolsulfat Inhalationsaerosol extremer Hitze oder Kälte auszusetzen.
- Durchstechen oder verbrennen Sie das Behältnis nicht.
- **Bewahren Sie Ihren Albuterolsulfat-Inhalationsaerosol-Inhalator und alle Arzneimittel außerhalb der Reichweite von Kindern auf.**

Diese Gebrauchsanleitung wurde in der englischen Originalfassung durch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde „Food and Drug Administration“ zugelassen.

Packungsbeilage

ALLGEMEINE ANGABEN

Der aktive Bestandteil von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ist Albuterolsulfat (USP), racemisches α^1 [(tert-Butylamino)methyl]-4-hydroxy-m-xylen- α,α' -diolsulfat (2:1) (Salz), ein relativ selektiver beta₂-adrenerger Bronchodilatator mit der folgenden chemische Struktur:



Albuterolsulfat ist die offizielle generische Bezeichnung in den USA. Die von der Weltgesundheitsorganisation WHO empfohlene Bezeichnung für das Arzneimittel ist Salbutamolsulfat. Das Molekulargewicht von Albuterolsulfat beträgt 576,7, und die Molekülformel lautet $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$. Albuterolsulfat ist ein weißer bis cremefarbener kristalliner Feststoff. Es ist löslich in Wasser und schwach löslich in Ethanol. Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ist ein unter Druck stehendes Dosieraerosol zur oralen Inhalation. Es enthält eine mikrokristalline Suspension von Albuterolsulfat in dem Treibgas HFA-134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), Ethanol und Ölsäure.

Bei jedem Sprühstoß werden 120 Mikrogramm Albuterolsulfat (USP) aus dem Ventil und 108 Mikrogramm Albuterolsulfat (USP) aus dem Mundstück (dies entspricht 90 Mikrogramm Albuterol aus dem Mundstück) abgegeben. Jedes Behältnis enthält 200 Sprühstöße. Es wird empfohlen, den Inhalator vor dem ersten Gebrauch und in Fällen, in denen der Inhalator länger als 2 Wochen nicht benutzt wurde, durch vier "Testsprühstöße" in die Luft vorzubereiten, wobei der Inhalator vom Gesicht wegzuhalten ist.

Dieses Produkt enthält keine Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) als Treibmittel.

KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

Wirkmechanismus

In-vitro-Studien und pharmakologische *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Albuterol eine bevorzugte Wirkung auf beta₂-adrenerge Rezeptoren im Vergleich zu Isoproterenol besitzt. Es ist bekannt, dass beta₂-adrenerge Rezeptoren die vorherrschenden Rezeptoren auf der glatten Bronchialmuskulatur sind. Daten jedoch deuten darauf hin, dass es im menschlichen Herzen auch Beta₂-Rezeptoren in einer Konzentration zwischen 10 und 50 % der kardialen beta-adrenergen Rezeptoren gibt. Die genaue Funktion dieser Rezeptoren ist noch nicht geklärt (siehe auch WARNHINWEISE, **Abschnitt Kardiovaskuläre Wirkungen**).

Die Aktivierung von beta₂-adrenergen Rezeptoren auf der glatten Muskulatur der Atemwege führt zu einer Aktivierung der Adenylcyclase und einem Anstieg der intrazellulären Konzentration von zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP). Dieser Anstieg des zyklischen AMP führt zur Aktivierung der Proteinkinase A, die die Phosphorylierung von Myosin hemmt und die intrazellulären ionischen Calciumkonzentrationen reduziert, was zu einer Entspannung führt. Albuterol entspannt die glatte Muskulatur in allen Atemwegen, von der Luftröhre bis hin zu den terminalen Bronchiolen. Albuterol wirkt dabei als funktioneller Antagonist, entspannt die Atemwege unabhängig vom beteiligten Krampfauslöser und schützt so gegen alle bronchokonstriktorisches Reize. Erhöhte zyklische AMP-Konzentrationen sind auch mit der Hemmung der Freisetzung von Mastzellmediatoren in den Atemwegen verbunden.

Für Albuterol wurde in den meisten klinischen Studien gezeigt, dass die Wirkung auf die Atemwege hinsichtlich der Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur stärker als für Isoproterenol in vergleichbaren Dosen ist und dabei gleichzeitig weniger kardiovaskuläre Wirkungen aufweist. Kontrollierte klinische Studien und andere klinische Erfahrungswerte haben gezeigt, dass inhalatives Albuterol, wie andere beta-adrenerge Agonisten, bei einigen Patienten signifikante kardiovaskuläre Wirkungen hervorrufen kann, wie z. B. auf Pulsfrequenz, Blutdruck, Symptome und/oder EKG-Veränderungen.

Präklinische Untersuchungen

Intravenöse Studien an Ratten mit Albuterolsulfat haben gezeigt, dass Albuterol die Blut-Hirn-Schranke passiert und im Gehirn Konzentrationen von etwa 5 % der Plasmakonzentrationen erreicht. In Gewebeteilen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke (Zirbeldrüse und Hypophyse) wurden Albuterol-Konzentrationen festgestellt, die 100-mal so hoch waren wie die Mengen im gesamten Gehirn.

Bei Studien an Labortieren (Minischweine, Nagetiere und Hunde) traten Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Tod (mit histologischem Nachweis einer Myokardnekrose) bei gleichzeitiger Verabreichung von Beta₂-Agonisten und Methylxanthinen auf. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Das Treibgas HFA-134a hat keine pharmakologische Aktivität, außer bei sehr hohen Dosen bei Tieren (entsprechend dem 380 bis 1300-Fachen der maximalen Exposition beim Menschen basierend auf dem Vergleich der AUC-Werte). Die Effekte äußerten sich vor allem in Ataxie, Zittern, Dyspnoe oder Speichelfluss. Diese Wirkungen sind ähnlich wie jene, die durch die chemisch verwandten Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) hervorgerufen werden, welche häufig in Dosieraerosolen verwendet wurden.

Bei Tieren und Menschen wurde gezeigt, dass das Treibgas HFA-134a schnell resorbiert und rasch eliminiert wird. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 3 bis 27 Minuten bei Tieren und 5 bis 7 Minuten beim Menschen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) und die mittlere Verweilzeit sind sehr kurz, was zu einem vorübergehenden Auftreten von HFA-134a im Blut ohne Anzeichen einer Akkumulation führt.

Pharmakokinetik

In einer Bioverfügbarkeitsstudie mit einer Einzeldosis an sechs gesunden, männlichen Freiwilligen wurden nach Verabreichung von zwei Sprühstößen sowohl unter Anwendung des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols als auch einem Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas vorübergehende niedrige Albuterol-Spiegel (nahe der unteren Bestimmungsgrenze) beobachtet. Eine formale Analyse der Pharmakokinetik der jeweiligen Behandlung war nicht möglich, wiesen aber auf ähnliche systemische Albuterolspiegel hin.

Klinische Studien

In einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, wirkstoff- und placebokontrollierten Doppel-Dummy-Studie wurden 565 Patienten mit Asthma auf die bronchienerweiternde Wirkung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol (193 Patienten) im Vergleich zu einem Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas und einem Inhalator mit HFA-134a-Placebo (186 Patienten) untersucht.

Die aufeinander folgenden Messungen des FEV₁ (unten dargestellt als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert am Tag der Untersuchung) zeigten, dass zwei Inhalationen von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol eine signifikant stärkere Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo erbrachten und klinisch vergleichbar waren mit denen des Albuterol Inhalators mit FCKW 11/12 als Treibgas.

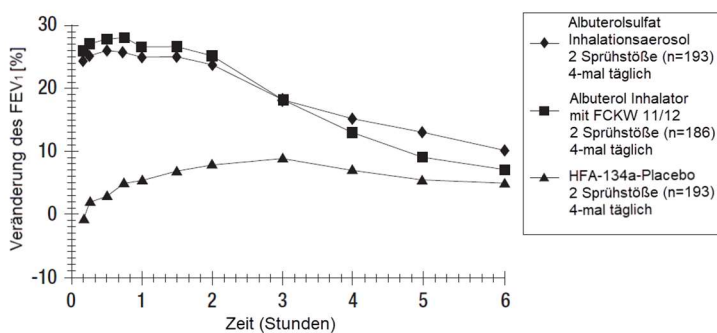
Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen einer 15%igen Steigerung des FEV₁ betrug 6 Minuten und die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkung betrug 50 bis 55 Minuten. Die mittlere Dauer der Wirkung,

gemessen als eine 15%ige Erhöhung des FEV₁, betrug 3 Stunden. Bei einigen Patienten betrug die Wirkungsdauer bis zu 6 Stunden.

In einer anderen klinischen Studie an Erwachsenen wurden zwei Inhalationen von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol 30 Minuten vor körperlicher Ertüchtigung gegeben. Hierbei wurde ein belastungsinduzierter Bronchospasmus vermieden, was durch die Aufrechterhaltung des FEV₁ innerhalb von 80 % des Ausgangswertes bei der Mehrheit der Patienten gezeigt wurde.

In einer 4-wöchigen, randomisierten, offenen Studie an 63 Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren, die an Asthma litten, wurde die bronchienerweiternde Wirksamkeit von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol (33 pädiatrische Patienten) im Vergleich zu einem Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas (30 pädiatrische Patienten) untersucht.

FEV₁ als prozentuale Veränderung im Vergleich vor Anwendung eines Inhalators in einer großen 12-wöchigen klinischen Studie



Aufeinander folgende Messungen des FEV₁ als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert am Tag der Untersuchung zeigten, dass zwei Inhalationen Albuterolsulfat Inhalationsaerosol zu Ergebnissen führten, die klinisch vergleichbar zu einem Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas waren.

Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen eines 12%igen Anstiegs des FEV₁ bei Albuterolsulfat Inhalationsaerosol betrug 7 Minuten und die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkung betrug etwa 50 Minuten. Die mittlere Dauer der Wirkung, gemessen an einer 12%igen Erhöhung des FEV₁, betrug 2,3 Stunden. Bei einigen pädiatrischen Patienten lag die Wirkungsdauer bei bis zu 6 Stunden.

In einer anderen klinischen Studie an pädiatrischen Patienten führten zwei Inhalationen von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol, die 30 Minuten vor der körperlichen Belastung angewendet wurden, zu einem vergleichbaren Schutz vor belastungsinduziertem Bronchospasmus wie ein Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas.

INDIKATIONEN UND ANWENDUNG

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ist angezeigt bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Bronchospasmen bei reversiblen obstruktiven Atemwegserkrankungen und zur Vorbeugung von belastungsinduziertem Bronchospasmus.

GEGENANZEIGEN

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Albuterol oder einen der anderen Bestandteile dieses Arzneimittels.

WARNHINWEISE

1. Paradoxe Bronchospasmus

Inhaliertes Albuterolsulfat kann paradoxe Bronchospasmen hervorrufen, die lebensbedrohlich sein können. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, sollte die Inhalation von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol sofort abgesetzt und eine alternative Therapie eingeleitet werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass paradoxe Bronchospasmen, wenn diese mit inhalativen Darreichungsformen in Verbindung gebracht werden, häufig bei der ersten Anwendung eines neuen Behältnisses auftreten.

2. Verschlechterung des Asthmas

Asthma kann sich akut innerhalb von Stunden oder chronisch über mehrere Tage oder länger verschlechtern. Wenn der Patient mehr Dosen Albuterolsulfat Inhalationsaerosol als üblich benötigt, kann dies ein Anzeichen für eine Destabilisierung des Asthmas sein. Dies erfordert eine Neubewertung des Patienten und seines Behandlungsschemas, insbesondere unter Berücksichtigung der möglichen Notwendigkeit einer entzündungshemmenden Behandlung, z. B. mit Kortikosteroiden.

3. Anwendung von entzündungshemmenden Arzneimitteln

Der Einsatz von beta-adrenergen Bronchodilatoren allein ist möglicherweise nicht ausreichend, um Asthma bei Patienten zu kontrollieren. Es sollte frühzeitig erwogen werden, zusätzlich entzündungshemmende Arzneimittel, wie z. B. Kortikosteroide, in das Therapieschema aufzunehmen.

4. Kardiovaskuläre Wirkungen

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol kann wie andere beta-adrenerge Agonisten klinisch signifikante kardiovaskuläre Wirkungen, wie z. B. Wirkungen auf Pulsfrequenz, Blutdruck und/oder andere Krankheitsbilder, bei einigen Patienten hervorrufen. Obwohl solche Wirkungen nach der Verabreichung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol in der empfohlenen Dosierung selten auftreten, ist das Medikament in diesen Fällen möglicherweise abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass Beta-Agonisten EKG-Veränderungen, wie z. B. die Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QTc-Intervalls und ST-Segment-Senkung, bewirken können. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt. Daher ist Albuterolsulfat Inhalationsaerosol wie alle sympathomimetischen Amine mit Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Störungen, insbesondere koronarer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck, anzuwenden.

5. Überschreiten Sie nicht die empfohlene Dosis

Es wurde über Todesfälle im Zusammenhang mit der übermäßigen Anwendung von inhalativen Sympathomimetika bei Patienten mit Asthma berichtet. Die genaue Todesursache ist unbekannt, es wird aber ein Herzstillstand nach unvermittelter Entwicklung einer schweren akuten asthmatischen Krise und Hypoxie vermutet.

6. Plötzliche Überempfindlichkeitsreaktionen

Plötzliche Überempfindlichkeitsreaktionen können nach Verabreichung von Albuterolsulfat auftreten, die sich in seltenen Fällen in Form von Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Anaphylaxie und oropharyngealen Ödemen zeigen können.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Allgemein

Albuterolsulfat sollte wie alle sympathomimetischen Aminen mit Vorsicht bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Koronarinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck, sowie bei krampfartigen Störungen, Hyperthyreose oder Diabetes mellitus als auch bei Patienten, die ungewöhnlich auf sympathomimetische Amine ansprechen, angewendet werden. Klinisch signifikante Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks sind bei einzelnen Patienten beobachtet worden und könnten bei einigen Patienten nach der Anwendung beta-adrenerger Bronchodilatoren auftreten.

Es wurde berichtet, dass hohe Dosen von intravenösem Albuterol einen bereits bestehenden Diabetes mellitus und Ketoazidose verschlimmern können. Wie bei anderen Beta-Agonisten kann Albuterol bei einigen Patienten, möglicherweise durch intrazelluläre Verschiebungen, eine erhebliche Hypokaliämie verursachen, was zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen kann. Der Abfall der Kaliumwerte ist in der Regel vorübergehend und erfordert keine Nahrungsergänzung.

Informationen für Patienten

Beachten Sie den mit Abbildungen versehenen Abschnitt **Gebrauchsanleitung**.

VOR GEBRAUCH GUT SCHÜTTELN. Den Patienten sollten die folgenden Informationen gegeben werden:

Es wird empfohlen, den Inhalator vor dem ersten Gebrauch und in Fällen, in denen der Inhalator länger als 2 Wochen nicht benutzt wurde, vorzubereiten, indem Sie vier "Testsprühstöße" in die Luft abgeben, wobei der Inhalator vom Gesicht wegz gehalten ist.

DIE SAUBERKEIT DES KUNSTSTOFFMUNDSTÜCKS IST SEHR WICHTIG, UM ABLAGERUNGEN DES WIRKSTOFFS UND DADURCH BEDINGTE VERSTOPFUNGEN ZU VERHINDERN. DAS MUNDSTÜCK SOLLTE MINDESTENS EINMAL PRO WOCHE GEWASCHEN, ÜBERSCHÜSSIGES WASSER ABGESCHÜTTELT UND AN DER LUFT GETROCKNET WERDEN. DIE ABGABE DES ARZNEIMITTELS DURCH DEN INHALATOR KANN BEI NICHT ORDNUNGSGEMÄSSER REINIGUNG BEEINTRÄCHTIGT WERDEN.

Das Mundstück sollte mindestens 1-mal wöchentlich gereinigt werden (nach Entfernen des Behältnisses), indem Sie warmes Wasser 30 Sekunden lang durch die obere und untere Öffnung des Mundstücks laufen lassen. Schütteln Sie so viel Wasser wie möglich vom Mundstück ab. Lassen Sie es dann gründlich an der Luft trocknen lassen (z. B. über Nacht). Eine Verstopfung durch Ablagerungen des Arzneimittels oder eine fehlerhafte Dosiermenge des Arzneimittels kann entstehen, wenn das Mundstück nicht ausreichend getrocknet wurde. Sollte das Mundstück verstopft sein (es kommt wenig oder kein Arzneimittel aus dem Mundstück), kann die Verstopfung durch die oben beschriebene Reinigung beseitigt werden.

Wenn Sie den Inhalator verwenden müssen, bevor er vollständig getrocknet ist, schütteln Sie überschüssiges Wasser ab, setzen das Behältnis wieder ein, führen Sie zwei Testsprühstöße durch, wobei Sie den Inhalator vom Gesicht weghalten, und nehmen Sie dann die vorgeschriebene Dosis ein. In diesem Fall sollte das Mundstück erneut gewaschen werden und gründlich an der Luft trocknen.

Die Wirkung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol sollte bis zu 4 bis 6 Stunden anhalten. Albuterolsulfat Inhalationsaerosol sollte nicht häufiger als empfohlen angewendet werden. Erhöhen Sie nicht die Dosis oder die Häufigkeit der Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol, ehe Sie nicht Rücksprache mit Ihrem Arzt gehalten haben. Wenn Sie feststellen, dass die Behandlung mit Albuterolsulfat Inhalationsaerosol weniger wirksam ist, Ihre Symptome sich verschlimmern und/oder Sie es häufiger als

üblich anwenden müssen, sollte sofort ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Während der Einnahme von Albuterolsulfat Inhalationsspray sollten andere inhalative Arzneimittel und Arzneimittel zur Behandlung von Asthma nur auf Anweisung Ihres Arztes eingenommen werden.

Häufige unerwünschte Wirkungen bei der Behandlung mit inhaliertem Albuterol sind Herzklopfen, Brustschmerzen, schneller Herzschlag, Zittern oder Nervosität. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, kontaktieren Sie Ihren Arzt hinsichtlich der Verwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol. Eine wirksame und sichere Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol setzt voraus, dass Sie wissen, wie es verabreicht werden sollte. Verwenden Sie Albuterolsulfat Inhalationsaerosol nur mit dem dazugehörigen Kunststoffgehäuse. Entsorgen Sie das Behältnis, wenn die 200 Sprühstöße aufgebraucht wurden.

Die Verabreichung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol bei Kindern ist im Prinzip ähnlich wie bei Erwachsenen. Kinder sollten Albuterolsulfat Inhalationsaerosol unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Anweisung des Kinderarztes anwenden (siehe Gebrauchsanleitung).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

1. Beta-Blocker

Beta-Adrenorezeptorenblocker behindern nicht nur die Wirkung von Beta-Agonisten, wie z. B. Albuterolsulfat Inhalationsaerosol, innerhalb der Lunge, sondern können bei Asthma-Patienten auch schwere Bronchospasmen hervorrufen. Daher sollten Patienten mit Asthma normalerweise nicht mit Betablockern behandelt werden. Unter bestimmten Umständen, z. B. zur Prophylaxe nach einem Myokardinfarkt, gibt es möglicherweise jedoch keine vertretbaren Alternativen zum Einsatz eines Betablockers bei Asthma-Patienten. In diesem Fall sollten kardioselektive Betablocker in Betracht gezogen werden, die aber mit Vorsicht verabreicht werden sollten.

2. Diuretika

EKG-Veränderungen und/oder Hypokaliämie, die sich bei der Gabe von nicht kaliumsparenden Diuretika (wie Schleifen- oder Thiazid-Diuretika) ergeben, können durch Beta-Agonisten akut verschlimmert werden. Dies gilt insbesondere, wenn die empfohlene Dosis des Beta-Agonisten überschritten wird. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Wirkungen nicht bekannt ist, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Beta-Agonisten mit nicht kaliumsparenden Diuretika Vorsicht geboten.

3. Albuterol und Digoxin

Die Serum-Digoxin-Spiegel sanken im Mittel um 16 % bzw. 22 % nach intravenöser bzw. oraler Verabreichung einer Einzeldosis Albuterol an gesunde Freiwillige, die 10 Tage lang Digoxin erhalten hatten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde für Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung, die dauerhaft Albuterol und Digoxin erhalten, ist unklar. Es wäre jedoch ratsam, die Digoxin-Serumspiegel bei Patienten, die Digoxin und Albuterol gleichzeitig erhalten, engmaschig zu untersuchen.

4. Monoaminoxidasehemmer oder trizyklische Antidepressiva

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol sollte nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die mit Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden oder wenn Albuterol innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen dieser Mittel verabreicht wird, da die Wirkung von Albuterol auf das kardiovaskuläre System verstärkt werden kann.

Kanzerogenität, Mutagenität und Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

In einer 2-Jahres-Studie an SPRAGUE-DAWLEY®-Ratten verursachte Albuterolsulfat einen dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums bei über die Nahrung gegebene Dosen von 2 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 15-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene und etwa das 6-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Kinder). In einer anderen Studie wurde diese Wirkung durch die gleichzeitige Verabreichung von Propranolol, einem nicht selektiven beta-adrenergen Antagonisten, blockiert. In einer 18-monatigen Studie an CD-1-Mäusen zeigte Albuterolsulfat keine Anzeichen von Tumorigenität bei über die Nahrung gegebene Dosen von bis zu 500 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 1700-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene und etwa das 800-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Kinder). In einer 22-monatigen Studie an Goldhamstern zeigte Albuterolsulfat in über die Nahrung gegebene Dosen von bis zu 50 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 225-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene und etwa das 110-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Kinder) keinen Hinweis auf Tumorigenität.

Albuterolsulfat war nicht mutagen im Ames-Test oder einem Mutationstest an Hefen. Albuterolsulfat war nicht klastogen in einem Test mit menschlichen peripheren Lymphozyten oder einem AH1-Mausstamm-Mikronukleustest.

Reproduktionsstudien an Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bei oralen Dosen von bis zu 50 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 340-Fache der maximalen empfohlenen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene).

Schwangerschaft

Teratogene Wirkungen

Albuterolsulfat hat sich bei Mäusen als teratogen erwiesen. Eine Studie an CD-1-Mäusen, denen Albuterolsulfat subkutan verabreicht wurde, zeigte bei einer Dosis von 0,25 mg/kg (weniger als die empfohlene maximale tägliche Inhalationsdosis für Erwachsene auf einer mg/m²-Basis) bei 5 von 111 (4,5 %) Feten und bei einer Dosis von 2,5 mg/kg (etwa das 8-Fache der empfohlenen Tageshöchst-dosis zur Inhalation für Erwachsenen auf einer mg/m²-Basis) bei 10 von 108 (9,3 %) Feten die Bildung von Gaumenspalten. Das Arzneimittel verursachte keine Gaumenspaltenbildung bei einer Dosis von 0,025 mg/kg (weniger als die empfohlene maximale tägliche Inhalationsdosis für Erwachsene auf einer mg/m²-Basis). Gaumenspalten traten auch bei 22 von 72 (30,5 %) Feten von weiblichen Tieren auf, die subkutan mit 2,5 mg/kg Isoproterenol behandelt wurden (Positivkontrolle).

In einer Reproduktionsstudie an Stride-Dutch-Kaninchen wurde bei oraler Gabe von 50 mg/kg (etwa das 680-Fache der maximalen empfohlenen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene auf einer mg/m²-Basis) bei 7 von 19 (37 %) Feten eine Kranioschisis festgestellt.

In einer Inhalations-Reproduktionsstudie an SPRAGUE-DAWLEY®-Ratten zeigte die Albuterolsulfat/HFA-134a-Formulierung keine teratogenen Wirkungen bei 10,5 mg/kg (etwa das 70-Fache der maximalen empfohlenen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene auf einer mg/m²-Basis).

Eine Studie, in der trächtigen Ratten eine Dosis radioaktiv markierten Albuterolsulfats verabreicht wurde, zeigte, dass Wirkstoff aus dem mütterlichen Kreislauf auf den Fetus übertragen wird.

Es gibt keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol oder Albuterolsulfat an schwangeren Frauen. Albuterolsulfat Inhalationsaerosol sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Aus weltweiten Daten nach Markteinführung wurden verschiedene angeborene Anomalien, einschließlich Gaumenspalten und Gliedmaßendefekten, bei den Nachkommen von Patienten berichtet, die mit Albuterol behandelt wurden. Einige der Mütter nahmen während ihrer Schwangerschaft mehrere Arzneimittel ein. Da kein einheitliches Muster bzgl. der Fehlentwicklungen zu erkennen ist, konnte kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Albuterol und kongenitalen Anomalien bewiesen werden.

Anwendung bei Geburt und Entbindung

Aufgrund der möglichen Beeinträchtigung der Uteruskontraktilität durch Beta-Agonisten sollte die Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol zur Linderung von Bronchospasmen während der Entbindung auf jene Patientinnen beschränkt werden, bei denen der Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt.

Hemmung der Wehentätigkeit

Albuterol ist nicht für die Behandlung von vorzeitigen Wehen zugelassen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Verabreichung von Albuterol zur Wehenhemmung ist nicht bekannt. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einschließlich Lungenödem wurden während oder nach der Behandlung bei vorzeitigen Wehen mit Beta₂-Agonisten, einschließlich Albuterol, berichtet.

Stillzeit

Die Plasmaspiegel von Albuterolsulfat und HFA-134a nach inhalativen therapeutischen Dosen sind beim Menschen sehr niedrig. Es ist aber nicht bekannt, ob die Bestandteile des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Aufgrund des für Albuterol in Tierstudien nachgewiesenen Tumorbildungspotenzials und mangelnder Erfahrung mit der Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol bei stillenden Müttern ist unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung darüber zu treffen, ob das Stillen zu unterbrechen oder das Arzneimittel abzusetzen ist. Vorsicht ist geboten, wenn Albuterolsulfat an eine stillende Frau verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol bei pädiatrischen Patienten unter 4 Jahren wurden nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol wurde nicht bei älteren Patienten untersucht. Wie bei anderen Beta₂-Agonisten ist bei der Anwendung des Albuterolsulfat-Inhalationsaerosol von älteren Patienten besondere Vorsicht geboten, wenn diese gleichzeitig an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, die durch diese Arzneimittelklasse nachteilig beeinträchtigt werden könnten.

NEBENWIRKUNGEN

Die Informationen über Nebenwirkungen von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol stammen aus einer 12-wöchigen, doppelblinden Doppel-Dummy-Studie, in der Albuterolsulfat Inhalationsaerosol, ein Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas und ein Inhalator mit HFA-134a-Placebo an 565 Asthmapatienten verglichen wurde. Die folgende Tabelle listet die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse (unabhängig davon, ob diese als arzneimittelbedingt oder nicht arzneimittelbedingt angesehen wurden) auf, die in dieser Studie mit einer Häufigkeit von 3 % oder mehr in der Behandlungsgruppe mit Albuterolsulfat Inhalationsaerosol festgestellt wurden und in dieser Behandlungsgruppe häufiger vorkamen als in der Placebogruppe. Insgesamt waren die Häufigkeit und die Art der Nebenwirkungen, die für Albuterolsulfat

Inhalationsaerosol und einen Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas berichtet wurden, vergleichbar.

Häufigkeit von Nebenwirkungen (in % der Patienten) in einer großen 12-wöchigen klinischen Studie*

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugte Begrifflichkeit)	Albuterolsulfat Inhalationsaerosol (N = 193)	Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas (N = 186)	Inhalator mit HFA-134a-Placebo (N = 186)
Beschwerden am Verabreichungsort	Empfindlichkeit während der Inhalation	6	9	2
	Geschmacksbeeinträchtigungen durch die Inhalation	4	3	3
Allgemeine Erkrankungen	Allergische Reaktion/allergische Symptome	6	4	<1
	Rückenschmerzen	4	2	3
	Fieber	6	2	5
Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems	Zittern	7	8	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	10	9	5
	Erbrechen	7	2	3
Herzkrankungen	Tachykardie	7	2	<1
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe	7	9	3
Erkrankungen der Atemwege	Atemprobleme (unspezifisch)	6	4	5
	Schnupfen	16	22	14
	Infektion der oberen Atemwege	21	20	18
Erkrankungen der Harnwege	Harnwegsinfektion	3	4	2
* Diese Tabelle enthält alle unerwünschten Ereignisse (unabhängig davon, ob diese als arzneimittelbedingt oder nicht arzneimittelbedingt angesehen wurden), die mit einer Inzidenzrate von mindestens 3,0 % oder mehr in der Behandlungsgruppe mit Albuterolsulfat Inhalationsaerosol festgestellt wurden und in dieser Behandlungsgruppe häufiger vorkamen als in der HFA-134a-Placebogruppe.				

Unerwünschte Ereignisse, die von weniger als 3% der Patienten, die Albuterolsulfat Inhalationsaerosol erhielten, jedoch von einem größeren Anteil der Patienten unter Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol als bei Patienten unter Placebo berichtet wurden und daher möglicherweise mit der Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol zusammenhängen, beinhalten: Dysphonie, vermehrtes Schwitzen, trockener Mund, Brustschmerzen, Ödeme, Schüttelfrost, Muskelstörungen, Beinkrämpfe, Hyperkinese, Aufstoßen, Blähungen, Tinnitus, Diabetes mellitus, Angstzustände, Depression, Schläfrigkeit, Hautausschlag. Herzklopfen und Schwindelgefühl wurden unter Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ebenfalls beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse, die in einer 4-wöchigen pädiatrischen klinischen Studie zum Vergleich von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol und einem Albuterol Inhalator mit FCKW 11/12 als Treibgas erfasst wurden, traten mit einer geringen Häufigkeit auf und waren ähnlich wie diejenigen, die in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden.

In kleinen Studien zu kumulativen Dosen traten Zittern, Nervosität und Kopfschmerzen auf, die scheinbar dosisabhängig sind.

Seltene Fälle von Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, und Ödeme im Mund- und Rachenraum wurden nach der Anwendung von inhaliertem Albuterol berichtet. Darüber hinaus kann Albuterol, wie andere Sympathomimetika, Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Schwindel, Stimulation des zentralen Nervensystems, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, metabolische Azidose und Austrocknung oder Reizung des Mund- und Rachenraums verursachen.

Sie können Nebenwirkungen direkt

Sandoz Inc.

Tel.: 001-800-525-8747

oder

FDA

Tel.: 001-800-332-1088

www.fda.gov/medwatch.

oder dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <https://www.bfarm.de>

anzeigen.

Überdosierung

Die zu erwartenden Symptome bei Überdosierung sind eine übermäßige beta-adrenerge Stimulation und/oder das Auftreten oder die Verschlimmerung eines der Symptome, welches unter **NEBENWIRKUNGEN** aufgeführt ist, z. B. Krampfanfälle, Angina pectoris, Bluthochdruck oder niedriger Blutdruck, Tachykardie mit einer Frequenz von bis zu 200 Schlägen pro Minute, Herzrhythmusstörungen, Nervosität, Kopfschmerzen, Zittern, Mundtrockenheit, Herzklopfen, Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Unwohlsein und Schlaflosigkeit.

Es kann auch eine Hypokaliämie auftreten. Wie bei allen Sympathomimetika können Herzstillstand und sogar Tod mit einer missbräuchlichen Anwendung von Albuterolsulfat Inhalationsaerosol einhergehen. Die Maßnahmen bestehen in einer Unterbrechung der Behandlung mit Albuterolsulfat Inhalationsaerosol zusammen mit einer geeigneten symptomatischen Therapie. Der Einsatz eines kardioselektiven Betarezeptorenblockers kann, wenn ratsam, in Betracht gezogen werden, wobei zu bedenken ist, dass diese Art von Arzneimitteln einen Bronchospasmus hervorrufen kann. Es gibt keine ausreichenden Belege, ob eine Dialyse bei Überdosierung mit Albuterolsulfat Inhalationsaerosol förderlich ist.

Die orale mittlere tödliche Dosis von Albuterolsulfat bei Mäusen beträgt mehr als 2000 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 6800-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene und etwa das 3200-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Kinder). Bei ausgewachsenen Ratten liegt die subkutane mittlere tödliche Dosis von Albuterolsulfat bei etwa 450 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 3000-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene und ungefähr das 1400-Fache der maximalen empfohlenen täglichen Inhalationsdosis für Kinder). Bei jungen Ratten liegt die subkutane mediane tödliche Dosis bei etwa 2000 mg/kg (auf mg/m²-Basis etwa das 14000-Fache der empfohlenen maximalen täglichen Inhalationsdosis für Erwachsene und ungefähr das 6400-Fache der maximalen empfohlenen Tagesinhalationsdosis für Kinder). Die mediane tödliche Dosis bei Inhalation wurde bei Tieren nicht bestimmt.

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Zur Behandlung von akuten Episoden von Bronchospasmen oder zur Vorbeugung von Asthmasymptomen beträgt die übliche Dosierung für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren zwei Sprühstöße, die alle 4 bis 6 Stunden wiederholt werden. Eine häufigere Verabreichung oder eine größere Anzahl von Sprühstößen wird nicht empfohlen. Bei einigen Patienten kann eine Inhalation alle 4 Stunden ausreichend sein. Jede Sprühstoß Albuterolsulfat Inhalationsaerosol gibt 108 Mikrogramm Albuterolsulfat (entsprechend 90 Mikrogramm Albuterol) aus dem Mundstück ab. Es wird empfohlen, den Inhalator vor dem ersten Gebrauch und in Fällen, in denen der Inhalator länger als 2 Wochen nicht benutzt wurde, vorzubereiten, indem Sie vier "Testsprühstöße" in die Luft abgeben, wobei der Inhalator vom Gesicht wegzuhalten ist.

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol enthält 200 Sprühstöße pro Behältnis. Das Behältnis ist mit einer Dosisanzeige versehen, die anzeigt, wie viele Sprühstöße noch verblieben sind. Die Anzeige der Dosis bewegt sich nach jeder zehnten Betätigung weiter. Wenn sich das Ende der enthaltenen Sprühstöße nähert, wechselt ab 20 verbleibenden Sprühstößen die Hintergrundfarbe der Dosisanzeige im Anzeigefenster auf Rot. Der Inhalator sollte entsorgt werden, wenn das Dosisanzeigefenster den Wert Null anzeigt.

Vorbeugung eines belastungsinduzierten Bronchospasmus

Die übliche Dosierung für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren beträgt zwei Inhalationen 15 bis 30 Minuten vor der geplanten körperlichen Ertüchtigung.

Um die ordnungsgemäße Anwendung dieses Produkts sicherzustellen, ist es wichtig, dass das Mundstück mindestens einmal wöchentlich gründlich gereinigt und im Anschluss getrocknet wird. Die Abgabe des Arzneimittels durch den Inhalator kann bei nicht ordnungsgemäßer Reinigung und Trocknung beeinträchtigt werden (siehe **VORSICHTSMASSNAHMEN**, Abschnitt **Informationen für Patienten**). Es ist sehr wichtig, das Kunststoffmundstück sauber zu halten, um Ablagerungen durch das Arzneimittel und Verstopfung zu verhindern. Die Abgabe des Arzneimittels durch den Inhalator kann bei nicht ordnungsgemäßer Reinigung und Trocknung an der Luft beeinträchtigt werden. Sollte das Mundstück verstopft sein, kann die Verstopfung durch eine Reinigung beseitigt werden.

Wenn ein zuvor wirksames Dosierungsschema nicht mehr wie gewohnt anspricht, kann dies ein Anzeichen für eine Destabilisierung des Asthmas sein. Dies erfordert eine Neubewertung des Patienten und seines Behandlungsschemas, insbesondere unter Berücksichtigung der möglichen Notwendigkeit einer entzündungshemmenden Behandlung, z. B. mit Kortikosteroiden.

ANGABEN ZUM PRODUKT

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol besteht aus einem Druckbehältnis aus Aluminium mit aufgesetzter Dosisanzeige und einem hellblauen Kunststoffgehäuse mit dunkelblauer Staubkappe und wird in Packungen mit je einem Stück vertrieben. Jeder Sprühstoß liefert 120 Mikrogramm Albuterolsulfat aus dem Ventil und 108 Mikrogramm Albuterolsulfat (entsprechend 90 Mikrogramm Albuterol) aus dem Mundstück. Das Behältnis mit einem gekennzeichneten Nettogewicht von 6,7 g enthält 200 Sprühstöße.

Verschreibungspflichtig.

Bei 20 °C bis 25 °C lagern. Lagern Sie den Inhalator mit dem Mundstück nach unten. Für eine optimale Anwendung sollte das Behältnis vor dem Gebrauch Raumtemperatur haben.

VOR GEBRAUCH GUT SCHÜTTELN.

Das hellblaue Kunststoffgehäuse, mit dem Albuterolsulfat Inhalationsaerosol ausgeliefert wird, sollte nicht mit anderen Behältnissen verwendet werden, und Kunststoffgehäuse anderer Produkte sollten nicht mit dem Behältnis des Albuterolsulfat Inhalationsaerosols verwendet werden. Die korrekte Arzneimittelmenge kann nach 200 Sprühstößen und wenn die Dosisanzeige Null anzeigt nicht mehr gewährleistet werden, auch wenn das Behältnis nicht vollständig leer ist. Das Behältnis sollte entsorgt werden, wenn die angegebene Anzahl von Sprühstößen verbraucht wurde.

WARNUNG: Vermeiden Sie, sich das Arzneimittel in die Augen zu sprühen. Inhalt steht unter Druck. Behältnis nicht durchstechen oder verbrennen. Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen, da dies zum Zerbersten des Behältnisses führen kann. Außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

Albuterolsulfat Inhalationsaerosol enthält keine Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) als Treibmittel.

Hersteller:

Aeropharm GmbH
D-07407 Rudolstadt
Deutschland

Lokaler Ansprechpartner:

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Stand: Juli 2021

INSTRUCTIONS FOR USE

Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol with Dose Indicator (al bue' ter ol sul' fate)

Read this Instructions for Use before you start using albuterol sulfate inhalation aerosol and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment. Your doctor should show you how your child should use albuterol sulfate inhalation aerosol.

Important Information:

- **Albuterol sulfate inhalation aerosol is for oral inhalation use only.**
- Take albuterol sulfate inhalation aerosol exactly as your doctor tells you to.

Albuterol sulfate inhalation aerosol comes as a canister with a dose indicator. The dose indicator is located on the top of the canister that fits into an actuator (See Figure A). The dose indicator display window will show you how many puffs of medicine you have left. A puff of medicine is released each time you press the center of the dose indicator.

- **Do not use the Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol actuator with a canister of medicine from any other inhaler.**
- **Do not use the Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol canister with an actuator from any other inhaler.**

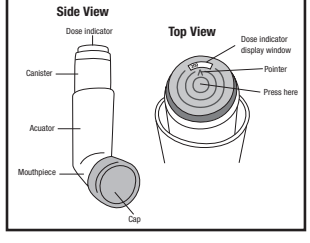


Figure A
Before you use albuterol sulfate inhalation aerosol for the first time make sure that the pointer on the dose indicator is pointing to the right of the "200" inhalation mark in the dose indicator display window (See Figure A).

Each canister of albuterol sulfate inhalation aerosol contains 200 puffs of medicine. This does not include the sprays of medicine used for priming your inhaler.

- The dose indicator display window will continue to move after every 10 puffs.
- The number in the dose indicator display window will continue to change after every 20 puffs.
- The color in the dose indicator display window will change to red, as shown in the shaded area, when there are only 20 puffs of medicine left in your inhaler (See Figure B). This is when you need to refill your prescription or ask your doctor if you need another prescription for albuterol sulfate inhalation aerosol.

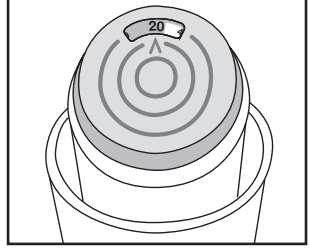


Figure B
Priming your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler: Before you use albuterol sulfate inhalation aerosol for the first time, you should prime your inhaler. If you do not use your albuterol sulfate inhalation aerosol for more than 2 weeks, you should re-prime it before use.

- Remove the cap from the mouthpiece (See Figure C). Check inside the mouthpiece for objects before use.
- Make sure the canister is fully inserted into the actuator.
- Hold the inhaler in an upright position away from your face and **shake the inhaler well.**
- Press down fully on the center of the dose indicator to release a spray of medicine. You may hear a soft click from the dose indicator as it counts down during use.
- Repeat the priming step 3 more times to **release a total of 4 sprays** of medicine. Shake the inhaler well before each priming spray.
- After the 4 priming sprays, the dose indicator should be pointing to 200. There are now 200 puffs of medicine left in the canister.
- Your inhaler is now ready to use.

Using your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler:

Step 1: Shake the inhaler well before each use. Remove the cap from the mouthpiece (see Figure C). Check inside the mouthpiece for objects before use. Make sure the canister is fully inserted into the actuator.

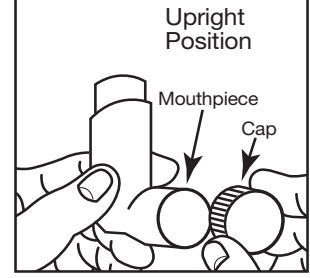
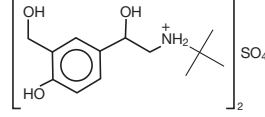


Figure C
Step 2: Breathe out as fully as you comfortably can through your mouth. Hold the inhaler in the upright position with the mouthpiece pointing towards you and place the mouthpiece fully into the mouth (See Figure D). Close your lips around the mouthpiece.

Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol with Dose Indicator FOR ORAL INHALATION ONLY Prescribing Information

DESCRIPTION

The active component of albuterol sulfate inhalation aerosol is albuterol sulfate, USP racemic α' [(*tert*-Butylamino)methyl]-4-hydroxy-m-xylene- α , α' -diol sulfate (2:1)(salt), a relatively selective beta₂-adrenergic bronchodilator having the following chemical structure:



Albuterol sulfate is the official generic name in the United States. The World Health Organization recommended name for the drug is salbutamol sulfate. The molecular weight of albuterol sulfate is 576.7, and the molecular formula is (C₁₃H₂₁NO₃)₂·H₂SO₄. Albuterol sulfate is a white to off-white crystalline solid. It is soluble in water and slightly soluble in ethanol. Albuterol sulfate inhalation aerosol is a pressurized metered-dose aerosol unit for oral inhalation. It contains a microcrystalline suspension of albuterol sulfate in propellant HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane), ethanol, and oleic acid.

Each actuation delivers 120 mcg albuterol sulfate, USP from the valve and 108 mcg albuterol sulfate, USP from the mouthpiece (equivalent to 90 mcg of albuterol base from the mouthpiece). Each canister provides 200 inhalations. It is recommended to prime the inhaler before using for the first time and in cases where the inhaler has not been used for more than 2 weeks by releasing four "test sprays" into the air, away from the face.

This product does not contain chlorofluorocarbons (CFCs) as the propellant.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

In vitro studies and *in vivo* pharmacologic studies have demonstrated that albuterol has a preferential effect on beta₂-adrenergic receptors compared with isoproterenol. While it is recognized that beta₂-adrenergic receptors are the predominant receptors on bronchial smooth muscle, data indicate that there is a population of beta₂-receptors in the human heart existing in a concentration between 10% and 50% of cardiac beta-adrenergic receptors. The precise function of these receptors has not been established. (See **WARNINGS, Cardiovascular Effects** section.)

Activation of beta₂-adrenergic receptors on airway smooth muscle leads to the activation of adenylyl cyclase and to an increase in the intracellular concentration of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP). This increase of cyclic AMP leads to the activation of protein kinase A, which inhibits the phosphorylation of myosin and lowers intracellular ionic calcium concentrations, resulting in relaxation. Albuterol relaxes the smooth muscles of all airways, from the trachea to the terminal bronchioles. Albuterol acts as a functional antagonist to relax the airway irrespective of the spasmogen involved, thus protecting against all bronchoconstrictor challenges. Increased cyclic AMP concentrations are also associated with the inhibition of release of mediators from mast cells in the airway.

Albuterol has been shown in most clinical trials to have more effect on the respiratory tract, in the form of bronchial smooth muscle relaxation, than isoproterenol at comparable doses while producing fewer cardiovascular effects. Controlled clinical studies and other clinical experience have shown that inhaled albuterol, like other beta-adrenergic agonist drugs, can produce a significant cardiovascular effect in some patients, as measured by pulse rate, blood pressure, symptoms, and/or electrocardiographic changes.

Preclinical

Intravenous studies in rats with albuterol sulfate have demonstrated that albuterol crosses the blood-brain barrier and reaches brain concentrations amounting to approximately 5% of the plasma concentrations. In structures outside the blood-brain barrier (pineal and pituitary glands), albuterol concentrations were found to be 100 times those in the whole brain.

Studies in laboratory animals (minipigs, rodents, and dogs) have demonstrated the occurrence of cardiac arrhythmias and sudden death (with histologic evidence of myocardial necrosis) when beta₂-agonist and methylxanthines were administered concurrently. The clinical significance of these findings is unknown.

Propellant HFA-134a is devoid of pharmacological activity except at very high doses in animals (380 to 1300 times the maximum human exposure based on comparisons of AUC values), primarily producing ataxia, tremors, dyspnea, or salivation. These are similar to effects produced by the structurally related chlorofluorocarbons (CFCs), which have been used extensively in metered dose inhalers.

In animals and humans, propellant HFA-134a was found to be rapidly absorbed and rapidly eliminated, with an elimination half-life of 3 to 27 minutes in animals and 5 to 7 minutes in humans. Time to maximum plasma concentration (T_{max}) and mean residence time are both extremely short, leading to a transient appearance of HFA-134a in the blood with no evidence of accumulation.

Pharmacokinetics

In a single-dose bioavailability study which enrolled six healthy, male volunteers, transient low albuterol levels (close to the lower limit of quantitation) were observed after administration of two puffs from both albuterol sulfate inhalation aerosol and a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler. No formal pharmacokinetic analyses were possible for either treatment, but systemic albuterol levels appeared similar.

Clinical Trials

In a 12-week, randomized, double-blind, double-dummy, active- and placebo-controlled trial, 565 patients with asthma were evaluated for the bronchodilator efficacy of albuterol sulfate inhalation aerosol (193 patients) in comparison to a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler (186 patients) and an HFA-134a placebo inhaler (186 patients).

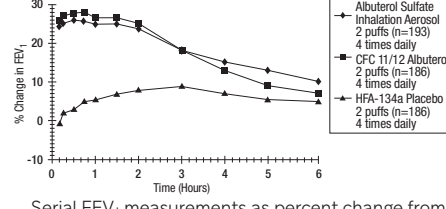
Serial FEV₁ measurements (shown below as percent change from test-day baseline) demonstrated that two inhalations of albuterol sulfate inhalation aerosol produced significantly greater improvement in pulmonary function than placebo and produced outcomes which were clinically comparable to a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler.

The mean time to onset of a 15% increase in FEV₁ was 6 minutes and the mean time to peak effect was 50 to 55 minutes. The mean duration of effect as measured by a 15% increase in FEV₁ was 3 hours. In some patients, duration of effect was as long as 6 hours.

In another clinical study in adults, two inhalations of albuterol sulfate inhalation aerosol taken 30 minutes before exercise prevented exercise-induced bronchospasm as demonstrated by the maintenance of FEV₁ within 80% of baseline values in the majority of patients.

In a 4-week, randomized, open-label trial, 63 children, 4 to 11 years of age, with asthma were evaluated for the bronchodilator efficacy of albuterol sulfate inhalation aerosol (33 pediatric patients) in comparison to a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler (30 pediatric patients).

FEV₁ as Percent Change from Pre-dose in a Large 12-Week Clinical Trial



Serial FEV₁ measurements as percent change from test-day baseline demonstrated that two inhalations of albuterol sulfate inhalation aerosol produced outcomes which were clinically comparable to a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler.

The mean time to onset of a 12% increase in FEV₁ for albuterol sulfate inhalation aerosol was 7 minutes and the mean time to peak effect was approximately 50 minutes. The mean duration of effect as measured by a 12% increase in FEV₁ was 2.3 hours. In some pediatric patients, duration of effect was as long as 6 hours.

In another clinical study in pediatric patients, two inhalations of albuterol sulfate inhalation aerosol taken 30 minutes before exercise provided comparable protection against exercise-induced bronchospasm as a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler.

INDICATIONS AND USAGE

Albuterol sulfate inhalation aerosol is indicated in adults and children 4 years of age and older for the treatment or prevention of bronchospasm with reversible obstructive airway disease and for the prevention of exercise-induced bronchospasm.

CONTRAINDICATIONS

Albuterol sulfate inhalation aerosol is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to albuterol or any other albuterol sulfate inhalation aerosol component.

WARNINGS

1. **Paradoxical Bronchospasm** Inhaled albuterol sulfate can produce paradoxical bronchospasm that may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs, albuterol sulfate inhalation aerosol should be discontinued immediately and alternative therapy instituted. It should be recognized that paradoxical bronchospasm, when associated with inhaled formulations, frequently occurs with the first use of a new canister.

2. **Deterioration of Asthma** Asthma may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If the patient needs more doses of albuterol sulfate inhalation aerosol than usual, this may be a marker of destabilization of asthma and requires re-evaluation of the patient and treatment regimen, giving special consideration to the possible need for anti-inflammatory treatment, e.g., corticosteroids.
3. **Use of Anti-inflammatory Agents** The use of beta-adrenergic-agonist bronchodilators alone may not be adequate to control asthma in many patients. Early consideration should be given to adding anti-inflammatory agents, e.g., corticosteroids, to the therapeutic regimen.
4. **Cardiovascular Effects** Albuterol sulfate inhalation aerosol, like other beta-adrenergic agonists, can produce clinically significant cardiovascular effects in some patients as measured by pulse rate, blood pressure, and/or symptoms. Although such effects are uncommon after administration of albuterol sulfate inhalation aerosol at recommended doses, if they occur, the drug may need to be discontinued. In addition, beta-agonists have been reported to produce ECG changes, such as flattening of the T wave, prolongation of the QTc interval, and ST segment depression. The clinical significance of these findings is unknown. Therefore, albuterol sulfate inhalation aerosol, like all sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.
5. **Do Not Exceed Recommended Dose** Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs in patients with asthma. The exact cause of death is unknown, but cardiac arrest following an unexpected development of a severe acute asthmatic crisis and subsequent hypoxia is suspected.
6. **Immediate Hypersensitivity Reactions** Immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of albuterol sulfate, as demonstrated by rare cases of urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, anaphylaxis, and oropharyngeal edema.

PRECAUTIONS

General

Albuterol sulfate, as with all sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension; in patients with convulsive disorders, hyperthyroidism, or diabetes mellitus; and in patients who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Clinically significant changes in systolic and diastolic blood pressure have been seen in individual patients and could be expected to occur in some patients after use of any beta-adrenergic bronchodilator.

Large doses of intravenous albuterol have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis. As with other beta-agonists, albuterol may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease is usually transient, not requiring supplementation.

Information for Patients

See Illustrated Patient's Instructions for Use. SHAKE WELL BEFORE USING. Patients should be given the following information:

It is recommended to prime the inhaler before using for the first time and in cases where the inhaler has not been used for more than 2 weeks by releasing four "test sprays" into the air, away from the face.

KEEPING THE PLASTIC MOUTHPIECE CLEAN IS VERY IMPORTANT TO PREVENT MEDICATION BUILDUP AND BLOCKAGE. THE MOUTHPIECE SHOULD BE WASHED, SHAKEN TO REMOVE EXCESS WATER, AND AIR DRIED THOROUGHLY AT LEAST ONCE A WEEK. INHALER MAY CEASE TO DELIVER MEDICATION IF NOT PROPERLY CLEANED.

The mouthpiece should be cleaned (with the canister removed) by running warm water through the top and bottom for 30 seconds at least once a week. The mouthpiece must be shaken to remove excess water, then air dried thoroughly (such as overnight). Blockage from medication buildup or improper medication delivery may result from failure to thoroughly air dry the mouthpiece.

If the mouthpiece should become blocked (little or no medication coming out of the mouthpiece), the blockage may be removed by washing as described above.

If it is necessary to use the inhaler before it is completely dry, shake off excess water, replace canister, test spray twice away from face, and take the prescribed dose. After such use, the mouthpiece should be rewashed and allowed to air dry thoroughly.

The action of albuterol sulfate inhalation aerosol should last up to 4 to 6 hours. Albuterol sulfate inhalation aerosol should not be used more frequently than recommended. Do not increase the dose or frequency of doses of albuterol sulfate inhalation aerosol without consulting your physician. If you find that treatment with albuterol sulfate inhalation aerosol becomes less effective for symptomatic relief, your symptoms become worse, and/or you need to use the product more frequently than usual, medical attention should be sought immediately. While you are taking albuterol sulfate inhalation aerosol, other inhaled drugs and asthma medications should be taken only as directed by your physician.

Common adverse effects of treatment with inhaled albuterol include palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness. If you are pregnant or nursing, contact your physician about use of albuterol sulfate inhalation aerosol. Effective and safe use of albuterol sulfate inhalation aerosol includes an understanding of the way that it should be administered. Use albuterol sulfate inhalation aerosol only with the actuator supplied with the product. Discard the canister after 200 sprays have been used.

In general, the technique for administering albuterol sulfate inhalation aerosol to children is similar to that for adults. Children should use albuterol sulfate inhalation aerosol under adult supervision, as instructed by the patient's physician. (See Patient's Instructions for Use.)

Drug Interactions

1. **Beta-Blockers** Beta-adrenergic-receptor blocking agents not only block the pulmonary effect of beta-agonists, such as albuterol sulfate inhalation aerosol, but may produce severe bronchospasm in asthmatic patients. Therefore, patients with asthma should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, e.g., as prophylaxis after myocardial infarction, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-adrenergic blocking agents in patients with asthma. In this setting, cardioselective beta-blockers should be considered, although they should be administered with caution.
2. **Diuretics** The ECG changes and/or hypokalemia which may result from the administration of nonpotassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by beta-agonists, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although the clinical significance of these effects is not known, caution is advised in the coadministration of beta-agonists with nonpotassium-sparing diuretics.
3. **Albuterol-Digoxin** Mean decreases of 16% and 22% in serum digoxin levels were demonstrated after single-dose intravenous and oral administration of albuterol, respectively, to normal volunteers who had received digoxin for 10 days. The clinical significance of these findings for patients with obstructive airway disease who are receiving albuterol and digoxin on a chronic basis is unclear; nevertheless, it would be prudent to carefully evaluate the serum digoxin levels in patients who are currently receiving digoxin and albuterol.
4. **Monoamine Oxidase Inhibitors or Tricyclic Anti-depressants** Albuterol sulfate inhalation aerosol should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants, or within 2 weeks of discontinuation of such agents, because the action of albuterol on the cardiovascular system may be potentiated.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

In a 2-year study in SPRAGUE-DAWLEY® rats, albuterol sulfate caused a dose-related increase in the incidence of benign leiomyomas of the mesovarium at the above dietary doses of 2 mg/kg (approximately 15 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis and approximately 6 times the maximum recommended daily inhalation dose for children on a mg/m² basis). In another study this effect was blocked by the coadministration of propranolol, a nonselective beta-adrenergic antagonist. In an 18-month study in CD-1 mice, albuterol sulfate showed no evidence of tumorigenicity at dietary doses of up to 500 mg/kg (approximately 1700 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis and approximately 800 times the maximum recommended daily inhalation dose for children on a mg/m² basis). In a 22-month study in Golden Hamsters, albuterol sulfate showed no evidence of tumorigenicity at dietary doses of up to 50 mg/kg (approximately 225 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis and approximately 110 times the maximum recommended daily inhalation dose for children on a mg/m² basis).

3P Artwork - Hikma	
3P Partner: Sandoz	
Component Number: 46293491	
Circular for Correction: K04	
Issue Date of Artwork: 20/July/21	
Print Colors:	Black
Legend Case Version: V1 June/2020 (please do not change or remove this information)	

Additional Information	
Dimensions: 190 x 600 mm folded at 300 mm	
TD Reference Drawing: TD provided by 3P partner	
Barcode Information: Barcodes provided by 3P	
Additional comments from Graphic Office	
*Attention - 3P Business Partner and/or print vendor cannot make any changes to this approved artwork file, e.g. color and content. If any changes are made, the artwork will be deemed invalid.	

Albuterol sulfate was not mutagenic in the Ames test or a mutation test in yeast. Albuterol sulfate was not clastogenic in a human peripheral lymphocyte assay or in an AHI strain mouse micronucleus assay.

Reproduction studies in rats demonstrated no evidence of impaired fertility at oral doses up to 50 mg/kg (approximately 340 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis).

Pregnancy Teratogenic Effects

Albuterol sulfate has been shown to be teratogenic in mice. A study in CD-1 mice given albuterol sulfate subcutaneously showed cleft palate formation in 5 of 111 (4.5%) fetuses at 0.25 mg/kg (less than the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis) and in 10 of 108 (9.3%) fetuses at 2.5 mg/kg (approximately 8 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis). The drug did not induce cleft palate formation at a dose of 0.025 mg/kg (less than the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis). Cleft palate also occurred in 22 of 72 (30.5%) fetuses from females treated subcutaneously with 2.5 mg/kg of isoproterenol (positive control).

A reproduction study in Stride Dutch rabbits revealed cranioschisis in 7 of 19 (37%) fetuses when albuterol sulfate was administered orally at 50 mg/kg dose (approximately 680 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis).

In an inhalation reproduction study in SPRAGUE-DAWLEY rats, the albuterol sulfate/HFA-134a formulation did not exhibit any teratogenic effects at 10.5 mg/kg (approximately 70 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis).

A study in which pregnant rats were dosed with radiolabeled albuterol sulfate demonstrated that drug-related material is transferred from the maternal circulation to the fetus.

There are no adequate and well-controlled studies of albuterol sulfate inhalation aerosol or albuterol sulfate in pregnant women. Albuterol sulfate inhalation aerosol should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

During worldwide marketing experience, various congenital anomalies, including cleft palate and limb defects, have been reported in the offspring of patients being treated with albuterol. Some of the mothers were taking multiple medications during their pregnancies. Because no consistent pattern of defects can be discerned, a relationship between albuterol use and congenital anomalies has not been established.

Use in Labor and Delivery

Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of albuterol sulfate inhalation aerosol for relief of bronchospasm during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risk.

Tocolysis

Albuterol has not been approved for the management of preterm labor. The benefit:risk ratio when albuterol is administered for tocolysis has not been established. Serious adverse reactions, including pulmonary edema, have been reported during or following treatment of premature labor with beta₂-agonists, including albuterol.

Nursing Mothers

Plasma levels of albuterol sulfate and HFA-134a after inhaled therapeutic doses are very low in humans, but it is not known whether the components of albuterol sulfate inhalation aerosol are excreted in human milk.

Because of the potential for tumorigenicity shown for albuterol in animal studies and lack of experience with the use of albuterol sulfate inhalation aerosol by nursing mothers, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Caution should be exercised when albuterol sulfate is administered to a nursing woman.

Pediatrics

The safety and effectiveness of albuterol sulfate inhalation aerosol in pediatric patients below the age of 4 years have not been established.

Geriatrics

Albuterol sulfate inhalation aerosol has not been studied in a geriatric population. As with other beta₂-agonists, special caution should be observed when using albuterol sulfate inhalation aerosol in elderly patients who have concomitant cardiovascular disease that could be adversely affected by this class of drug.

ADVERSE REACTIONS

Adverse reaction information concerning albuterol sulfate inhalation aerosol is derived from a 12-week, double-blind, double-dummy study which compared albuterol sulfate inhalation aerosol, a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler, and an HFA-134a placebo inhaler in 565 asthmatic patients. The following table lists the incidence of all adverse events (whether considered by the investigator drug related or unrelated to drug) from this study which occurred at a rate of 3% or greater in the albuterol sulfate inhalation aerosol treatment group and more frequently in the albuterol sulfate inhalation aerosol treatment group than in the placebo group. Overall, the incidence and nature of the adverse reactions reported for albuterol sulfate inhalation aerosol and a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler were comparable.

Adverse Experience Incidences (% of patients) in a Large 12-week Clinical Trial*

Body System/ Adverse Event (Preferred Term)	Albuterol Sulfate Inhalation Aerosol (N=193)	CFC 11/12 Propelled Albuterol Inhaler (N=186)	HFA-134a Placebo Inhaler (N=186)
Application Site Disorders			
Inhalation Site Sensation	6	9	2
Inhalation Taste Sensation	4	3	3
Body as a Whole			
Allergic Reaction/Symptoms	6	4	<1
Back Pain	4	2	3
Fever	6	2	5
Central and Peripheral Nervous System			
Tremor	7	8	2
Gastro-intestinal System			
Nausea	10	9	5
Vomiting	7	2	3
Heart Rate and Rhythm Disorder			
Tachycardia	7	2	<1
Psychiatric Disorders			
Nervousness	7	9	3
Respiratory System Disorders			
Respiratory Disorder (unspecified)	6	4	5
Rhinitis	16	22	14
Upper Resp Tract Infection	21	20	18
Urinary System Disorder			
Urinary Tract Infection	3	4	2

*This table includes all adverse events (whether considered by the investigator drug related or unrelated to drug) which occurred at an incidence rate of at least 3.0% in the albuterol sulfate inhalation aerosol group and more frequently in the albuterol sulfate inhalation aerosol group than in the HFA-134a placebo inhaler group.

Adverse events reported by less than 3% of the patients receiving albuterol sulfate inhalation aerosol, and by a greater proportion of albuterol sulfate inhalation aerosol patients than placebo patients, which have the potential to be related to albuterol sulfate inhalation aerosol include: dysphonia, increased sweating, dry mouth, chest pain, edema, rigors, ataxia, leg cramps, hyperkinesia, eructation, flatulence, tinnitus, diabetes mellitus, anxiety, depression, somnolence, rash. Palpitation and dizziness have also been observed with albuterol sulfate inhalation aerosol.

Adverse events reported in a 4-week pediatric clinical trial comparing albuterol sulfate inhalation aerosol and a CFC 11/12 propelled albuterol inhaler occurred at a low incidence rate and were similar to those seen in the adult trials.

In small, cumulative dose studies, tremor, nervousness, and headache appeared to be dose related.

Rare cases of urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, and oropharyngeal edema have been reported after the use of inhaled albuterol. In addition, albuterol, like other sympathomimetic agents, can cause adverse reactions such as hypertension, angina, vertigo, central nervous system stimulation, insomnia, headache, metabolic acidosis, and drying or irritation of the oropharynx.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sandoz Inc. at 1-800-525-8747 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

OVERDOSAGE

The expected symptoms with overdosage are those of excessive beta-adrenergic stimulation and/or occurrence or exaggeration of any of the symptoms listed under **ADVERSE REACTIONS**, e.g., seizures, angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats per minute, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, dry mouth, palpitation, nausea, dizziness, fatigue, malaise, and insomnia. Hypokalemia may also occur. As with all sympathomimetic medications, cardiac arrest and even death may be associated with abuse of albuterol sulfate inhalation aerosol. Treatment consists of discontinuation of albuterol sulfate inhalation aerosol together with appropriate symptomatic therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medication can produce bronchospasm. There is insufficient evidence to determine if dialysis is beneficial for overdosage of albuterol sulfate inhalation aerosol.

The oral median lethal dose of albuterol sulfate in mice is greater than 2000 mg/kg (approximately 6800 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis and approximately 3200 times the maximum recommended daily inhalation dose for children on a mg/m² basis). In mature rats, the subcutaneous median lethal dose of albuterol sulfate is approximately 450 mg/kg (approximately 3000 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis and approximately 1400 times the maximum recommended daily inhalation dose for children on a mg/m² basis). In young rats, the subcutaneous median lethal dose is approximately 2000 mg/kg (approximately 14,000 times the maximum recommended daily inhalation dose for adults on a mg/m² basis and approximately 6400 times the maximum recommended daily inhalation dose for children on a mg/m² basis). The inhalation median lethal dose has not been determined in animals.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For treatment of acute episodes of bronchospasm or prevention of asthmatic symptoms, the usual dosage for adults and children 4 years of age and older is two inhalations repeated every 4 to 6 hours. More frequent administration or a larger number of inhalations is not recommended. In some patients, one inhalation every 4 hours may be sufficient. Each actuation of albuterol sulfate inhalation aerosol delivers 108 mcg of albuterol sulfate (equivalent to 90 mcg of albuterol base) from the mouthpiece. It is recommended to prime the inhaler before using for the first time and in cases where the inhaler has not been used for more than 2 weeks by releasing four "test sprays" into the air, away from the face.

Albuterol sulfate Inhalation Aerosol contains 200 inhalations per canister. The canister has an attached dose indicator, which indicates how many inhalations remain. The dose indicator display will move after every tenth actuation. When nearing the end of the usable inhalations, the background behind the number in the dose indicator display window changes to red at 20 actuations or lower. Albuterol sulfate Inhalation Aerosol should be discarded when the dose indicator display window shows zero.

Exercise Induced Bronchospasm Prevention

The usual dosage for adults and children 4 years of age and older is two inhalations 15 to 30 minutes before exercise.

To maintain proper use of this product, it is important that the mouthpiece be washed and dried thoroughly at least once a week. The inhaler may cease to deliver medication if not properly cleaned and dried thoroughly (see **PRECAUTIONS, Information for Patients** section). Keeping the plastic mouthpiece clean is very important to prevent medication buildup and blockage. The inhaler may cease to deliver medication if not properly cleaned and air dried thoroughly. If the mouthpiece becomes blocked, washing the mouthpiece will remove the blockage. If a previously effective dose regimen fails to provide the usual response, this may be a marker of destabilization of asthma and requires reevaluation of the patient and the treatment regimen, giving special consideration to the possible need for anti-inflammatory treatment, e.g., corticosteroids.

HOW SUPPLIED

Albuterol sulfate inhalation aerosol is supplied as a pressurized aluminum canister with an attached dose indicator, a light blue plastic actuator and dark blue dust cap each in boxes of one. Each actuation delivers 120 mcg of albuterol sulfate from the valve and 108 mcg of albuterol sulfate from the mouthpiece (equivalent to 90 mcg of albuterol base). Canisters with a labeled net weight of 6.7 g contain 200 inhalations (NDC 0054-0742-87).

Rx only. Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [See USP Controlled Room Temperature]. Store the inhaler with the mouthpiece down. For best results, canister should be at room temperature before use. SHAKE WELL BEFORE USING.

The light blue actuator supplied with albuterol sulfate inhalation aerosol should not be used with any other product canisters, and actuator from other products should not be used with albuterol sulfate inhalation aerosol canister. The correct amount of medication in each canister cannot be assured after 200 actuations, and when the dose indicator display window shows zero, even though the canister is not completely empty. The canister should be discarded when the labeled number of actuations have been used.

WARNING: Avoid spraying in eyes. Contents under pressure. Do not puncture or incinerate. Exposure to temperatures above 120°F may cause bursting. Keep out of reach of children.

Albuterol sulfate inhalation aerosol does not contain chlorofluorocarbons (CFCs) as the propellant.

Manufactured by Aeropharm GmbH
D-07407 Rudolstadt, Germany

Distributed by: Hikma
Pharmaceuticals USA Inc.
Berkeley Heights, NJ 07922

The brands listed are the registered trademarks of their respective owners and are not trademarks of Sandoz Inc.

46293491

Rev. July 2021



Figure D

Step 3: While breathing in deeply and slowly, press down on the center of the dose indicator with your index finger until the canister stops moving in the actuator and a puff of medicine has been released (See Figure D). Then stop pressing the dose indicator.

Step 4: Hold your breath as long as you comfortably can, up to 10 seconds. Remove the inhaler from your mouth, and then breathe out.

Step 5: If your doctor has prescribed additional puffs of albuterol sulfate inhalation aerosol, wait 1 minute, then shake the inhaler well. Repeat steps 3 through 5 in the section "Using your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler".

Step 6: Replace the cap right away after use.

Cleaning your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler:

It is very important that you keep the mouthpiece clean so that medicine will not build up and block the spray through the mouthpiece. Clean the mouthpiece 1 time each week or if your mouthpiece becomes blocked (See Figure F).

Step 1: Remove the canister from the actuator and take the cap off the mouthpiece. Do not clean the metal canister or let it get wet.

Step 2: Wash the mouthpiece through the top and bottom with warm running water for 30 seconds (See Figure E).

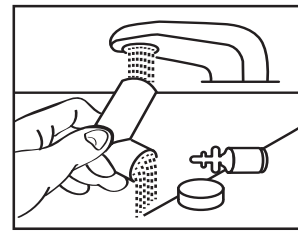


Figure E

Step 3: Shake off as much water from the mouthpiece as you can.

Step 4: Look in the mouthpiece to make sure any medicine buildup has been completely washed away. If the mouthpiece is blocked with buildup, little to no medicine will come out of the mouthpiece (See Figure F). If there is any buildup, repeat Steps 2 through 4 in the section "Cleaning your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler".

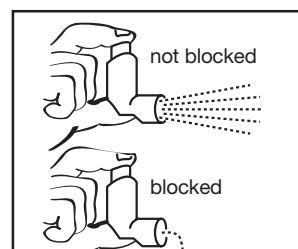


Figure F

Step 5: Let the mouthpiece air-dry such as overnight (See Figure G). Do not put the canister back into the actuator if it is still wet.

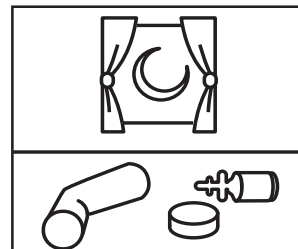


Figure G

Step 6: When the mouthpiece is dry, put the canister back in the actuator and put the cap on the mouthpiece.

Note: If you need to use your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler before it is completely dry, put the canister back in the actuator and shake the inhaler well. Press down on the center of the dose indicator 2 times to release a total of 2 sprays into the air, away from your face. Take your dose as prescribed then clean and air-dry your inhaler as described in the section "Cleaning your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler".

How should I store albuterol sulfate inhalation aerosol?

- Store albuterol sulfate inhalation aerosol at room temperature between 20° to 25°C (68° to 77°F).
- Store with the mouthpiece down.
- Avoid exposing albuterol sulfate inhalation aerosol to extreme heat and cold.
- Do not puncture or burn the canister.
- Keep your albuterol sulfate inhalation aerosol inhaler and all medicines out of the reach of children.

Manufactured by
Aeropharm GmbH
D-07407 Rudolstadt, Germany

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by: Hikma
Pharmaceuticals USA Inc.
Berkeley Heights, NJ 07922

46293491

Rev. July 2021

3P Artwork - Hikma

3P Partner:	Sandoz
Component Number:	4629389
Circular for Correction:	K04
Issue date of artwork:	27/July/2021
Print colors:	Black Pan 2348 C Pan 7514 C Pan 2766 C
Legend case version:	V1 June/2020 (Please do not change or remove this information)

Additional Information

Dimensions:	57 mm x 34 mm x 113 mm
TD Reference Drawing:	TD provided by 3P partner
Barcode Information:	Barcodes provided by 3P

Additional comments from Graphic Office:

*Attention - 3P Business Partner and/or print vendor cannot make any changes to this approved artwork file, e.g. color and content. If any changes are made, the artwork will be deemed invalid.

▶ Leatus 221



90 mcg*
With Dose Indicator

Albuterol Sulfate
Inhalation Aerosol

NDC 0054-0742-37

Albuterol Sulfate
Inhalation Aerosol

90 mcg*
With Dose Indicator

FOR ORAL INHALATION WITH ENCLOSED ACTUATOR ONLY

Attention Health Care Professionals:
Detach Patient's Instructions for Use from package
prior and dispense with the product.
Net Contents 67 g
Contains no chlorofluorocarbons (CFCs)

Rx only

Important: Read carefully following directions. **WARNINGS:** The action of albuterol sulfate inhalation aerosol is rapid and therefore it should not be used more often than the number of times recommended. Increasing the number or frequency of doses recommended dosage does not improve symptoms and symptoms become worse. **Seek immediate medical attention if you experience any of the following symptoms:** albuterol sulfate inhalation aerosol other inhalers used only as prescribed by your physician. **Avoid spraying in eyes.** **Contents under pressure.** Do not use if the canister is stored near heat or open flame. Exposure to temperatures above 120°F may cause leakage. Do not puncture canister into fire or incinerator.

hikma

11478747
4629389

*Each actuation delivers approximately 90 mcg albuterol from the inhaler. **Usual Dosage:** Use only as directed by your physician. See package insert. **Warnings:** This product contains a microcrystalline suspension of albuterol sulfate (HFA-134a), ethanol, and oleic acid. **Store at 20° to 25° C (68° to 77° F) in a Controlled Room Temperature.** **Store inhaler with the cap on.** **SHAKE WELL BEFORE USE** **KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN** **Manufactured by Aeropharm B-01407 Rudolstadt, Germany** **Product of Germany** **Distributed by Hikma Inc., Berkeley Heights, NJ 07922** **Rev. 07/2021**



3 00540 742387 4

Text orientation

NDC 0054-0742-37

Albuterol Sulfate
Inhalation Aerosol

90 mcg*
With Dose Indicator

FOR ORAL INHALATION WITH ENCLOSED ACTUATOR ONLY

Attention Health Care Professionals:
Detach Patient's Instructions for Use from package
prior and dispense with the product.
Net Contents 67 g
Contains no chlorofluorocarbons (CFCs)

Rx only



▶ Leatus 221