

Ventoline[®]

M R F**GlaxoSmithKline**

Oral lösning 0,4 mg/ml
(apelsinsmak, ofärgad)

Bronkdilaterande medel vid astma och KOL

Aktiv substans:

Salbutamol

ATC-kod:

R03CC02

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2016-07-07.

Indikationer

För symtomlindring av bronkkonstriktion vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Ventoline oral lösning är indicerad för vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 till 12 år.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Orala formuleringar av salbutamol ska inte användas för att hindra prematur förlossning eller risk för abort.

Dosering

Individuell dosering eftersträvas. För att erhålla maximal bronkdilatation bör lösningen kombineras med behandling med Ventoline Evohaler inhalationsspray eller inhalationspulver vid behov.

Vid ett anfall kan patienten tillfälligt behöva öka dosen. Om astmasymtomen kvarstår eller patientens tillstånd försämras efter en tillfällig ökning av dosen, bör läkare uppsökas snarast möjligt. Biverkningar kan sättas i samband med högre doser av läkemedlet. Den högsta rekommenderade dagliga dosen ska inte överskridas.

Rekommenderad dosering:

Vuxna

Under de 2 första veckorna rekommenderas 5 ml (2 mg) 3-4 gånger dagligen. Därefter 10 ml (4 mg) 3-4 gånger dagligen.

Pediatrik population

Barn i åldern 2 till 6 år: 2,5-5 ml oral lösning (1-2 mg salbutamol) 3-4 gånger dagligen.

Barn i åldern 6 till 12 år: 5 ml oral lösning (2 mg salbutamol) 3-4 gånger dagligen.

Barn över 12 år: 5 - 10 ml oral lösning (2-4 mg salbutamol) 3-4 gånger dagligen.

Varningar och försiktighet

Behandling av astma följer normalt ett stegvis avpassat program och patientens terapivar ska följas kliniskt och med lungfunktionsprov.

Ventoline ska ges med försiktighet till patienter med svårare hjärt-kärlsjukdom, okontrollerad hypertyreos eller obehandlad hypokalemi.

Salbutamol har i mycket sällsynta fall satts i samband med kardiell ischemi. Svårt hjärtsjuka patienter (med ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmier eller svår hjärtsvikt) som behandlas med salbutamol bör informeras om att kontakta sjukvården i händelse av bröstsmärta eller vid förvärrade symtom på hjärtsjukdom.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan bli följd av beta-2-agonistbehandling, huvudsakligen efter parenteral och nebuliserad administration.

Hypokalemi kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika och vid hypoxi. Serumkaliumnivån bör därför kontrolleras hos riskpatienter, framför allt vid behandling av akut svår astma med höga doser Ventoline.

Vid insättandet av Ventoline till diabetiker rekommenderas extra blodglukoskontroller, då beta-2-agonister ökar risken för hyperglykemi.

Oselektiva beta-adrenoreceptorblockerare kan fullständigt inhibera effekten av salbutamol.

Patienten bör instrueras att söka läkare om tidigare effektiv dos inte längre ger samma symtomlindring. Det kan vara ett tecken på att astman förvärrats och att en omvärdering av behandlingen kan behöva göras.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande. Om effekten av Ventoline allmänt försämras, ska patienten uppmanas kontakta läkare då upprepade inhalationer inte får fördröja insättande av annan viktig terapi. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

Interaktioner

Hypokalemi kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika (se Varningar och försiktighet).

Oselektiva beta-receptorblockerare kan fullständigt inhibera effekten av salbutamol.

Graviditet

Kategori A.

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Grupp IVb.

Uppgifter om salbutamol passerar över i modersmjölk är otillräckliga för att bedöma risken för barnet.

Fertilitet

Det finns ingen information om påverkan av salbutamol på fertilitet hos människor. Inga negativa effekter på fertilitet sågs vid djurstudier.

Biverkningar

Biverkningar är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) inklusive enskilda rapporter. Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen. Mycket sällsynta biverkningar har hämtats från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inkl angioödem, urtikaria, bronkospasm, hypotension och kollaps	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
	Hyperaktivitet och sömnstörningar	Mycket sällsynta
Hjärtat	Takykardi, palpitationer	Vanliga
	Hjärtarytmi (t ex förmaksflimmer, supraventrikulär	Sällsynta

	takyardi och extrasystolier) Myokardischemi	Mycket sällsynta
Blodkärl	Perifer vasodilatation	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Muskelspänning	Vanliga Mycket sällsynta

Biverkningar typiska för beta-2-agonister såsom tremor och palpitationer kan uppträda särskilt i början av behandlingen och är ofta dosberoende.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet

10–30 mg till 3½-åringar gav efter ventrikeltömning lindrig, 40 mg till 4-åring gav efter koltillförsel lindrig till måttlig, 40–50 mg till 2-åringar gav efter ventrikeltömning måttlig intoxikation. 80 mg till 19-åring och 100 mg till 15-åring gav måttlig intoxikation. 160 mg till vuxen som ventrikeltömts gav lindrig, upp till 240 mg till vuxna gav måttlig intoxikation.

Symtom

De mest vanliga tecknen och symtom på överdosering med salbutamol är desamma som ses vid all salbutamolbehandling såsom tremor, huvudvärk, hjärtklappning och takykardi. Hypokalemi kan förstärkas.

Illamående, kräkningar, huvudvärk, motorisk oro, irritabilitet, excitation, tremor. Eventuellt kramper och somnolens. Takykardi, supraventrikulär takykardi, palpitationer, eventuell blodtrycksstegring eller blodtrycksfall. Metabolisk acidosis, hyperglukemi och hypokalemi.

Lactacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser och överdosering vid behandling med kortverkande beta-antagonister. Därför kan övervakning av förhöjd serumlaktat och återföljande metabolisk acidosis vara indicerad vid överdosering, särskilt vid ihållande eller förvärrad takypné trots att andra tecken på bronkospasm såsom väsende andning har upphört.

Behandling

Behandling av överdos är symtomatisk.

Följande åtgärder kan övervägas:

- Om befogat ventrikeltömning. Aktivt kol.
- Vid hjärtsymtom är EKG-övervakning indicerat.
- Vid oro ges diazepam.
- Vid hypokalemi bör kaliumbehandling övervägas. Det är väsentligt att korrigera hypokalemin och metabolisk acidosis.
- Övrig symtomatisk terapi.

Den fortsatta behandlingen beror på klinisk respons.
Rekommendation om behandling kan ges av
Giftinformationscentralen.

Farmakodynamik

Salbutamol är en adrenerg beta-receptorstimulerare med selektiv effekt på bronkernas beta-2-receptorer, som ger bronkdilatation. Vid samma bronkdilaterande effekt är durationen densamma som för övriga registrerade adrenerga beta-2-stimulerare. Adrenerga beta-2-stimulerare har också visat sig kunna öka det nedsatta mukociliära clearance, som förekommer vid obstruktiv lungsjukdom och därmed underlätta upptransporten av segt sekret. Den aktiva komponenten i Ventoline oral lösning, salbutamol, föreligger som lösligt sulfatsalt.

Farmakokinetik

Maximal plasmakoncentration uppnås inom 2 timmar. En oral dos på 2-4 mg ger en effektiv bronkdilatation under ca 4-6 timmar. Salbutamol metaboliseras huvudsakligen i levern. Inom ett dygn utsöndras 90% av en peroral dos via urinen och 10 % med feces. Den via urinen utsöndrade mängden utgöres till ca 40% av oförändrad salbutamol.

Innehåll

1 ml oral lösning innehåller: 0,4 mg salbutamol (som salbutamolsulfat), natriumbensoat (konserveringsmedel E 211) 2 mg, sackarinnatrium (sötningemedel), natriumcitrat, citronsyramonohydrat, natriumklorid, vatten, hypromellos, smakämne (apelsin).

Blandbarhet

Ventoline oral lösning bör inte spädas med sukroslösning eller med sorbitollösning eftersom det kan orsaka att förtjockningsmedlet av cellulosa ger en fällning.

Miljöpåverkan

Salbutamol

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av salbutamol kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Salbutamol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Salbutamol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.0085 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 56.57 kg (total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10
(ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae

No data

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 240,000 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 8 days (reproduction) = 100,000 µg/L (USEPA 1002)

(Reference 9)

Fish:

Acute toxicity

No data

Chronic toxicity

No data

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) = 830,000 µg/L (OECD 209) (Reference 5)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of salbutamol cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

1% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 7)

Inherent degradability:

No Data

Soil Degradation

1.3 to 38.7% degradation in 64d (TAD 3.12) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

DT50 > 1 year (OECD 111) (Reference 4)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Salbutamol is not readily degradable or inherently degradable. The phrase "Salbutamol is potentially persistent in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = -2.80 at pH 7 (TAD 3.04). (Reference 3)

Log Dow at pH5 = -1.50

Log Dow at pH7 = -2.80

Log Dow at pH9 = -2.80

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

The primary route of elimination of hydrofluoroalkane-propelled albuterol (HFA) parent or primary metabolite compound is through the kidney. After an IV dose of racemic albuterol, between 24% to 46% of the R enantiomer is excreted unchanged in the urine (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

Salbutamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Salbutamol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Product Information: VENTOLIN(R) HFA inhalation aerosol, albuterol sulfate HFA inhalation aerosol. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2008. Prod Info PROAIR HFA(R) inhalation aerosol, 2008
3. Colwyn TC. AH3365F: Determination of Physico-Chemical Properties. Report No. 94/GLX139/0366. Pharmaco Life Science Research Laboratories, November 1994.
4. Colwyn TC. AH3365F: Determination of Hydrolysis as a Function of pH. Report No. 94/GLX140/0202. Pharmaco Life Science Research Laboratories, November 1994.
5. Jenkins WR. AH3365F: Activated Sludge – Respiration Inhibition Test. Report No. 93/GLX141/1050. Pharmaco Life Science Research Laboratories, January 1995.
6. Jenkins CA. AH3365F: Acute Toxicity to Daphnia magna. Report No. 93/GLX142/0028. Pharmaco Life Science Research Laboratories, December 1994.
7. Jenkins WR. AH3365F: Biotic Degradation with Acclimatised Composite Inoculum- Modified Sturm Test. Report No. 93/GLX143/1128. Pharmaco Life Science Research Laboratories, January 1995.
8. O'Connor J. AH3365F: Aerobic Biodegradation in Soil. Report No. 95/GLX145/0118. Pharmaco Life Science Research Laboratories, February 1995.
9. Wetton PM. Salbutamol: Daphnid, Ceriodaphnia dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/0952. Safepharm Laboratories Limited, March 2006.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 30°C. Ljuskänsligt.

Ventoline oral lösning kan spädas med renat vatten (50 % v/v). Den erhållna blandningen är ljuskänslig och ska användas inom 28 dagar.

En 50 % v/v spädning av Ventoline oral lösning har visat sig vara tillräckligt skyddande mot mikrobiell kontaminering. Renat vatten som används för spädningen ska vara nyligen framställd eller ska alternativt kokas upp och kylas ner direkt innan användning för att undvika möjligheten att införa alltför stor mikrobiell kontamination.

Det rekommenderas inte att blanda Ventoline oral lösning med andra flytande beredningar.

Förpackningsinformation

Oral lösning 0,4 mg/ml (apelsinsmak, ofärgad)

150 milliliter flaska, 42:82, F

250 milliliter flaska, *tillhandahålls för närvarande ej*