

Ventoline®**M R F****GlaxoSmithKline**

Lösning för nebulisator 2 mg/ml
(Endosbehållare.)

Bronkdilaterande medel vid astma och KOL att ges via nebulisator

Aktiv substans:

Salbutamol

ATC-kod:

R03AC02

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ventoline® lösning för nebulisator 1 mg/ml, 2 mg/ml och 5 mg/ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 2014-11-08.

Indikationer

För symtomlindring av bronkkonstriktion vid astma och för lindring av svåra akuta och kroniska krampstillstånd i luftvägarna (KOL). Ventoline lösning för nebulisator är indicerat för vuxna, ungdomar och barn i åldern 4 till 11 år.

Kontraindikationer

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

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

Dosering

Ventoline lösning för nebulisator ska endast ges via nebulisator.

Lösningen är *inte* avsedd för injektion eller för peroralt bruk.

Individuell dosering eftersträvas.

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 och barn i åldern 12 år och äldre:

Lösning för nebulisator 1 mg/ml och 2 mg/ml: 1 endosbehållare (2,5 resp. 5 mg) inhaleras via nebulisator. Behandlingen kan ges 4 gånger dagligen och kan vid behov upprepas med 1-2 timmars intervall.

Lösning för nebulisator 5 mg/ml: 0,5–2,0 ml (2,5–10 mg). Lösningen kan spädas med fysiologisk koksaltlösning till en volym av högst 2 ml. Behandlingen kan ges 4 gånger dagligen. Inhalationen kan vid behov upprepas med 1-2 timmars intervall.

Pediatriisk population: För barn under 12 år är en lämplig startdos av salbutamol som inhaleras via nebulisator 2,5 mg. Behandlingen kan ges 4 gånger dagligen.

Effekten för Ventoline Nebulisator för barn < 4 år har ännu inte fastställts. Rekommendationer för dosering kan inte göras. Vid behandling av barn under 18 månader med salbutamol nebulisator kan man inte alltid förvänta sig en bra klinisk effekt. Då övergående hypoxemi kan förekomma, bör extra syretillförsel övervägas. Andra beredningsformer kan vara mer lämpliga för administrering till barn under 4 års ålder.

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.

Salbutamol skall ges med försiktighet till patienter som behandlats med höga doser av andra sympatomimetiska läkemedel.

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

Hypokalemi kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderviat, 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.

Laktacidosis har rapporterats i mycket sällsynta fall när kortverkande beta-2-agonister givits intravenöst och nebuliserat i höga terapeutiska doser, huvudsakligen hos patienter som behandlats för akuta astmaexacerbationer (se Biverkningar). Ökning av laktatnivåerna kan leda till dyspné och kompensatorisk hyperventilation. Detta kan misstolkas som tecken på misslyckad astmabehandling och leda till olämplig intensifiering av behandlingen med kortverkande beta-2-agonister. Utveckling av förhöjda serumlaktater med åtföljande metabolisk acidosis bör därför följas.

Tillförsel vid akut behandling av astma kan förorsaka en ytterligare sänkning av O_2 -spänningen.

Oselektiva beta-adrenoceptorblockerare kan fullständigt inhibera effekten av salbutamol.

Ökad användning av kortverkande inhalerade beta-2-agonister för symtomlindring tyder på försämrad sjukdomskontroll.

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.

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning omedelbart efter dosering. Skulle det inträffa bör preparatet omedelbart utsättas

och om nödvändigt ersättas med en alternativ snabbverkande bronkdilaterande behandling.

Bronkdilaterande läkemedel bör inte vara den enda eller huvudsakliga behandlingen för patienter med kronisk astma.

Patienter med kronisk astma, som inte svarar på behandling med salbutamol, rekommenderas behandling med inhalerade kortikosteroider för att uppnå och bibehålla kontroll. Att patienten inte svarar på behandling med salbutamol kan signalera ett behov av akut medicinsk rådgivning eller behandling.

Ventoline lösning 5 mg/ml innehåller bensalkoniumklorid, som kan ge kramp i luftrören.

Interaktioner

Ett fåtal fall har rapporterats där kombinationsbehandling av nebuliserat salbutamol och ipratropiumbromid har utlöst trångvinkelglaukom. Kombinationen avrådes hos predisponerade patienter. Hypokalemi kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderviat, steroider eller diuretika (se Varningar och försiktighet).

Oselektiva beta-adrenoceptorblockerare 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 (se Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Trafik

Ventoline påverkar ej förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

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	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Sällsynta
	Laktacidosis	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor. Huvudvärk	Vanliga
	Hyperaktivitet och sömnstörningar	Mycket sällsynta
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
	Palpitationer	Mindre vanliga

	Hjärtarytmi (t ex förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystolier Myokardischemi	Mycket sällsynta
Blodkärl	Perifer vasodilatation	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Paradoxal bronkospasm	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Irritation i munhåla och svalg	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga

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

Betydande hypokalemi kan uppkomma vid beta-2-agonistbehandling.

Läkemedel som inhaleras kan via ospecifika mekanismer i sällsynta fall ge upphov till bronkospasm.

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 salbutamol-behandling såsom tremor, huvudvärk, hjärklappning och takykardi. Hypokalemi kan förstärkas och kaliumbehandling bör övervägas

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

Laktacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser och överdoser vid behandling med kortverkande beta-agonister. 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: Om befogat ventrikeltömning. Kol. EKG-övervakning. Vid oro ges diazepam. Det är väsentligt att korrigera hypokalemin och metabolisk acidosis. Övrig symptomatisk terapi.

Farmakodynamik

Salbutamol är en adrenerg beta-receptorstimulerare med selektiv effekt på bronkernas beta-2-receptorer, som ger bronkdilatation. Den bronkdilaterande effekten inträder inom ett par minuter efter inhalation och når maximal effekt efter 30-60 minuter. Den kvarstår i regel minst 4 timmar. Vid inhalation kan den bronkdilaterande effekten inte relateras till serumkoncentrationen. Adrenerga beta-2-stimulerare har också visat sig kunna öka den nedsatta mukociliära clearance som förekommer vid obstruktiv lungsjukdom och därmed underlättar upptransporten av segt sekret.

Ventoline lösning givet via nebulisator, utgör en effektiv behandlingsform vid svåra lungobstruktiva tillstånd. Denna behandlingsform kan karaktäriseras som intensivbehandling, där inhalationsterapi med adrenerga beta-receptorstimulerare är indicerad. Vid administreringen sker en anfuktning, som gynnar upptransporten av sekret. Preparatet nebuliseras och kan administreras med eller utan positivt tryck.

Farmakokinetik

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 utgörs till ca 40 % av oförändrad salbutamol.

Prekliniska uppgifter

I en oral fertilitets- och allmän reproduktionsstudie på råttor, med doser på 2 och 50 mg/kg/dag, fanns det inga negativa effekter på

fertilitet, embryofetal utveckling, kullstorlek, födelsevikt eller tillväxttakt med undantag för reducerat antal överlevande avkomma till dag 21 post partum vid 50 mg/kg/dag.

Innehåll

Lösning för nebulisator 1 mg/ml och 2 mg/ml: 1 ml innehåller: 1 mg respektive 2 mg salbutamol (som salbutamolsulfat), natriumklorid, svavelsyra till pH 4, renat vatten.

Varje endosbehållare om 2,5 ml innehåller 2,5 mg respektive 5 mg salbutamol.

Lösning för nebulisator 5 mg/ml: 1 ml innehåller: 5 mg salbutamol (som salbutamolsulfat), bensalkoniumklorid (konserveringsmedel), svavelsyra till pH 3,5, renat vatten.

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:

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

$$\cdot A(100 - R)$$

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

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

Innehållet i endosbehållaren (2,5 ml) är färdigt att användas utan ytterligare spädning. Vid små volymer och om förlängd administreringstid önskas kan Ventoline lösning spädas med 0,9 % koksaltlösning omedelbart före administreringen. Endosbehållare i bruten folieförpackning à 10 st. bör användas inom 3 månader. Överblivet innehåll i endosbehållaren kasseras. Endosbehållare 1 mg/ml och 2 mg/ml förvaras vid högst 30°C.

Lösning för nebulisator 5 mg/ml kan spädas med lämplig mängd fysiologisk koksaltlösning. Lösning för nebulisator 5 mg/ml bör användas inom 1 månad efter att förpackningen brutits. Lösning 5 mg/ml förvaras vid högst 25°C.

Ljuskänsligt. Förvaras i originalförpackningen. Bruksanvisning bipackad.

Förpackningsinformation

Lösning för nebulisator 1 mg/ml Lösning för nebulisator, endosbehållare.

60 x 2,5 milliliter endosbehållare, 142:40, F

Lösning för nebulisator 2 mg/ml Endosbehållare.

60 x 2,5 milliliter endosbehållare, 224:34, F

Lösning för nebulisator 5 mg/ml Tillhandahålls i 20 ml glasflaska med dospipett.

20 milliliter glasflaska med dospipett, 76:57, F

50 x 20 milliliter glasflaska med dospipett, *tillhandahålls för närvarande ej*