

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VENTOLIN 100 microgrammes/dose – suspension pour inhalation en flacon pressurisé
VENTOLIN 5 mg/ml - solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé à 100 microgrammes/dose :

Chaque dose délivrée contient 100 microgrammes de salbutamol, sous forme de sulfate de salbutamol micronisé.

Solution pour inhalation par nébuliseur, 5 mg/ml :

Chaque millilitre contient 5 mg de salbutamol, sous forme de sulfate de salbutamol, dans une solution aqueuse.

Excipient à effet notoire :

Chaque millilitre de solution pour inhalation par nébuliseur délivre 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ventolin 100 microgrammes/dose : suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Ventolin 5 mg/ml : solution pour inhalation par nébuliseur.

Mode d'administration : exclusivement par voie inhalée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le salbutamol est indiqué chez les adultes, les adolescents âgés de 12 à 18 ans et les enfants âgés de 4 à 11 ans. Pour les bébés et les enfants de moins de 4 ans, voir rubriques 4.2 et 5.1.

Le salbutamol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2 adrénergiques indiqué dans le traitement ou la prévention des bronchospasmes. Il procure une bronchodilatation en cas d'obstruction réversible des voies respiratoires induite par l'asthme, la bronchite chronique et l'emphysème. Chez les patients souffrant d'asthme, le salbutamol peut être utilisé pour soulager les symptômes lorsqu'ils apparaissent et pour prévenir leur apparition avant un facteur déclencheur connu.

La solution pour inhalation par nébuliseur est indiquée pour la prise en charge de routine des bronchospasmes chroniques qui ne réagissent pas au traitement conventionnel, induits par un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

Les bronchodilatateurs ne doivent pas être le seul ou le principal traitement chez les patients souffrant d'asthme persistant. Chez les patients souffrant d'asthme persistant non sensible au salbutamol, un traitement par corticoïdes inhalés est recommandé pour contrôler l'asthme. En l'absence de réponse au traitement par salbutamol, un avis médical ou un traitement urgent peut être nécessaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de Ventolin formes inhalées doit se faire exclusivement par inhalation, en inspirant par la bouche. La solution pour inhalation par nébuliseur ne peut en aucun cas être administrée par le nez.

Ventolin doit constituer le traitement de base.

Chez les patients utilisant le flacon pressurisé et dont la synchronisation pression-inhalation n'est pas bonne, l'utilisation d'une chambre d'inhalation entre le flacon pressurisé et la bouche est recommandée. A défaut les formes orales constituent d'autres alternatives.

L'utilisation d'un flacon pressurisé chez les petits enfants est limitée par les exigences de la technique d'inhalation. Néanmoins, l'utilisation d'une chambre d'inhalation munie d'un masque facial, par exemple le Babyhaler, spécialement conçue pour les bébés et les jeunes enfants (jusqu'à 6 ans) permet de résoudre le problème de synchronisation pression - inhalation (voir rubrique 5.1).

On conseille que l'utilisation d'un flacon pressurisé chez les enfants se fasse sous le contrôle d'un adulte.

Comme il peut y avoir des effets indésirables associés à un dosage excessif, le traitement de l'asthme doit, uniquement sur avis médical, être individualisé et adapté "en paliers" à la sévérité de l'asthme. Les bronchodilatateurs ne constituent pas le traitement unique ou principal chez les patients souffrant d'asthme modéré, grave ou instable.

L'utilisation "à la demande" de Ventolin ne devrait pas excéder 4 administrations par jour. La nécessité d'une administration plus fréquente ou d'une augmentation des doses peut signifier que le contrôle de l'asthme n'est plus assuré et dans ce cas, une réévaluation du traitement du patient peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables pouvant être associés à l'administration d'une dose excessive, la posologie ou la fréquence d'administration ne peut être augmentée que sur avis médical.

Les schémas posologiques suivants peuvent servir de guide :

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Adultes

Traitement du bronchospasme aigu :
100 à 200 microgrammes,

Prévention de l'asthme prévisible (à l'effort/allergique/anticipation) :
200 microgrammes,

Traitement "à la demande" :
jusqu'à 200 microgrammes 4 fois par jour,

L'intervalle de temps entre 2 inhalations consécutives est de 30 secondes et l'intervalle de temps entre 2 administrations est de 4 à 6 heures.

La dose maximale est de 8 bouffées (800 microgrammes) par 24 heures.

Population pédiatrique

Les bébés et les enfants en bas âge utilisant le Ventolin suspension pour inhalation en flacon pressurisé peuvent tirer profit de l'utilisation d'une chambre d'inhalation pédiatrique munie d'un masque facial (par exemple le BABYHALER) (voir rubrique 5.1).

Traitement du bronchospasme aigu :

La dose habituelle pour les enfants âgés de moins de 12 ans: 100 microgrammes (la dose peut être augmentée jusqu'à 200 microgrammes si nécessaire).

Adolescents à partir de 12 ans: même dose que pour la population adulte.

Ne pas utiliser plus de quatre fois par jour des doses de salbutamol "à la demande". Le recours à ces doses supplémentaires ou une augmentation brutale de la dose indique une aggravation de l'asthme (voir rubrique 4.4).

Prévention de l'asthme prévisible (à l'effort/allergique/anticipation) :

La dose habituelle pour les enfants âgés de moins de 12 ans: 100 microgrammes avant l'exposition ou l'effort (la dose peut être augmentée jusqu'à 200 microgrammes si nécessaire).

Adolescents à partir de 12 ans: même dose que pour la population adulte.

Traitement "à la demande" :

La dose habituelle pour les enfants âgés de moins de 12 ans: jusqu'à 200 microgrammes 4 fois par jour.

Adolescents à partir de 12 ans: même dose que pour la population adulte.

Solution pour inhalation par nébuliseur

La solution ne sera administrée qu'à l'aide d'un nébuliseur et sous surveillance médicale; elle ne sera ni injectée, ni avalée, ni administrée par le nez – **1 ml = 5 mg.**

Adultes

1) Administration intermittente :

Le traitement intermittent peut être administré 4 fois par jour.

Soulagement du bronchospasme aigu, traitement "à la demande" et prévention de l'asthme d'effort/allergique :

Diluer 0,5 - 1,0 ml (2,5 - 5,0 mg de salbutamol) de Ventolin solution dans 2 ml à 2,5 ml de sérum physiologique pour injection.

La solution est inhalée à l'aide d'un nébuliseur pour aérosol jusqu'à l'arrêt de la production de l'aérosol (environ 10 minutes).

Ventolin solution peut également être administré non dilué.

Placer 2,0 ml de Ventolin solution (10,0 mg de salbutamol) dans le nébuliseur.

Inhaler la solution jusqu'à l'obtention d'une bronchodilatation, normalement obtenue après 3 à 5 minutes.

Pour certains patients ayant besoin de doses plus élevées de Ventolin (jusqu'à 10 mg), la solution sera inhalée jusqu'à l'arrêt de la production de l'aérosol.

2) Administration continue :

Cette forme est conseillée pour le traitement à court terme de crises aiguës d'asthme et pour le traitement à long terme de patients souffrant d'asthme chronique sévère qui ne répondent pas aux doses standard ou qui ne peuvent utiliser correctement l'aérosol.

Diluer 1 à 2 ml de Ventolin solution dans 100 ml de sérum physiologique de façon à obtenir 50 à 100 microgrammes de salbutamol par ml.

Administrer la solution en aérosol au moyen d'un nébuliseur.

La vitesse d'administration est de 1 à 2 mg par heure.

Le nébuliseur peut être muni d'un masque approprié ou combiné à un ventilateur à pression positive intermittente.

Dans les bronchospasmes sévères, il est recommandé d'administrer une dose de 1 à 2 ml de Ventolin par heure sous surpression respiratoire intermittente d'air enrichi en oxygène. Le volume d'air courant doit atteindre 300 à 400 ml au minimum ; à cet effet, il se peut qu'une pression inspiratoire de 40 cm d'eau soit requise. Dès que le spasme bronchique accuse une régression, habituellement au bout d'une quinzaine de minutes, et dès l'apparition d'une amélioration clinique, la pression inspiratoire sera ramenée à 15 ou 20 cm d'eau. La durée des inhalations est à déterminer selon l'état de chaque sujet.

L'adaptation de la dose dépend de la réponse du patient.

Population pédiatrique

1. Administration intermittente :

Le mode d'administration intermittente peut être utilisé chez l'enfant.

La dose habituelle pour les **enfants âgés de moins de 12 ans** est de 0,5 ml (2,5 mg de salbutamol) dilués dans 2 ou 2,5 ml de sérum physiologique. Certains enfants (âgés de plus de 18 mois) peuvent cependant avoir besoin de doses supérieures de salbutamol allant jusque 5 mg (1 ml). Le traitement intermittent peut être administré 4 fois par jour.

Avant l'âge de 18 mois, l'efficacité clinique de la solution pour inhalation par nébuliseur est incertaine. Comme une hypoxémie transitoire peut survenir, une thérapie à l'oxygène supplémentaire doit être envisagée.

D'autres présentations pharmaceutiques peuvent être plus appropriées en cas d'administration à des enfants en dessous de 4 ans.

Adolescents à partir de 12 ans: même dose que pour la population adulte.

2. Administration continue :

Cette forme est conseillée pour le traitement à court terme de crises aiguës d'asthme et pour le traitement à long terme de patients souffrant d'asthme chronique sévère qui ne répondent pas aux doses standard ou qui ne peuvent utiliser correctement l'aérosol.

Diluer 1 à 2 ml de Ventolin solution dans 100 ml de sérum physiologique de façon à obtenir 50 à 100 microgrammes de salbutamol par ml.

Administrer la solution en aérosol au moyen d'un nébuliseur.

La vitesse d'administration est de 1 à 2 mg par heure.

Le nébuliseur peut être muni d'un masque approprié ou combiné à un ventilateur à pression positive intermittente.

Dans les bronchospasmes sévères, il est recommandé d'administrer une dose de 1 à 2 ml de Ventolin par heure sous surpression respiratoire intermittente d'air enrichi en oxygène. Le volume d'air courant doit atteindre 300 à 400 ml au minimum ; à cet effet, il se peut qu'une pression inspiratoire de 40 cm d'eau soit requise. Dès que le spasme bronchique accuse une régression - habituellement au bout d'une quinzaine de minutes - et dès l'apparition d'une amélioration clinique, la pression inspiratoire sera ramenée à 15 ou 20 cm d'eau. La durée des inhalations est à déterminer selon l'état de chaque sujet.

L'adaptation de la dose dépend de la réponse du patient.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les présentations de salbutamol autres qu'I.V. ne doivent pas être utilisées pour arrêter un travail prématuré ou un avortement imminent sans complication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de l'asthme suit normalement un schéma par paliers. La réponse des patients au traitement sera suivie par des examens cliniques et par des épreuves respiratoires fonctionnelles.

Il doit être conseillé aux patients chez qui un traitement anti-inflammatoire régulier est prescrit (ex : corticostéroïdes par voie inhalée), de continuer à prendre leur traitement anti-inflammatoire même si les symptômes s'améliorent, et qu'ils n'ont pas besoin de Ventolin.

L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action (en particulier les bêta-2 agonistes utilisés pour soulager les symptômes) indique une détérioration du contrôle de l'asthme, et les patients doivent être avertis qu'ils doivent alors consulter un médecin dès que possible. Dans ces conditions, la thérapeutique du patient doit être réévaluée.

La surutilisation de bêta agoniste de courte durée d'action peut masquer la progression de la pathologie sous-jacente et contribuer à la détérioration du contrôle de l'asthme, entraînant une augmentation du risque d'exacerbations graves d'asthme et de la mortalité.

Les patients qui prennent du salbutamol « à la demande » plus de deux fois par semaine (en plus des administrations en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort) sont à risque de surutilisation de salbutamol et doivent donc être réexaminés (symptômes diurnes, réveils nocturnes, limitation des activités due à l'asthme) afin de réajuster leur traitement.

Une brusque détérioration du contrôle de l'asthme, détérioration pouvant évoluer au cours du temps, constitue un signe d'alarme, le pronostic vital pouvant être en jeu. On instaurera un traitement par corticoïdes ou on augmentera la posologie en corticoïdes. Chez les patients à risque, la surveillance quotidienne du débit de pointe (peak flow meter) est conseillée.

La posologie ne sera pas réduite en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

La prudence est de rigueur chez les patients souffrant de thyrotoxicose.

Comme avec tout autre traitement par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, entraînant une augmentation immédiate des sifflements respiratoires après l'administration. Ce bronchospasme doit être traité immédiatement à l'aide d'une autre présentation de Ventolin ou d'un autre bronchodilatateur en inhalation à action rapide, si disponible immédiatement. Cette présentation spécifique de salbutamol devra immédiatement être interrompue et, si nécessaire, un autre bronchodilatateur à action rapide sera instauré pour une utilisation continue.

Aux doses thérapeutiques, Ventolin agit sélectivement au niveau des récepteurs bêta-2-adrénergiques et par conséquent l'insuffisance cardiaque et l'hypertension ne constituent pas des contre-indications, mais la prudence est de rigueur.

La prudence sera également de rigueur chez les patients recevant de fortes doses de préparations contenant des bêta-2 agonistes ou d'autres bronchodilatateurs telle la théophylline car des effets indésirables de type cardiovasculaire ont été décrits chez certains patients.

Les patients présentant des tachyarythmies connues, des douleurs cardiaques ischémiques ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive constituent également des patients à risque.

Une hypokaliémie sévère peut éventuellement résulter de l'administration de bêta 2-mimétiques, essentiellement par voie parentérale ou en nébuliseur.

Une précaution particulière est conseillée en cas d'asthme sévère aigu étant donné que cet effet peut être potentialisé par les traitements concomitants avec des dérivés de xanthine, de stéroïdes, de diurétiques et par l'hypoxie.

Il est recommandé de surveiller le taux de potassium sanguin dans de telles conditions.

Des effets cardiovasculaires peuvent survenir avec les médicaments sympathicomimétiques, y compris le salbutamol.

Une attention particulière devrait être portée sur l'évaluation de symptômes comme la dyspnée et la douleur thoracique, étant donné que ces symptômes peuvent être aussi bien d'origine respiratoire que d'origine cardiaque.

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Si une dose de salbutamol inhalé qui était précédemment efficace ne parvient désormais plus à procurer un soulagement rapide des symptômes pendant une durée d'au moins trois heures après l'administration, le patient doit être invité à demander l'avis d'un médecin sans tarder afin que les éventuelles mesures nécessaires soient prises. L'absence de réponse au traitement par salbutamol peut indiquer la nécessité d'un traitement alternatif urgent.

L'inhalateur contient une quantité de salbutamol ne couvrant que 200 activations (bouffées). Après 200 activations (bouffées), l'inhalateur peut continuer à diffuser, mais sans la dose prescrite de salbutamol. Les méthodes qui consistent à secouer, peser ou immerger un inhalateur pour déterminer s'il est vide ou s'il contient encore la dose prescrite de salbutamol ne sont pas précises et ne sont pas recommandées. Des cas d'exacerbations sévères de l'asthme ont été signalés.

Il peut être envisagé de tenir un journal du nombre d'activations (bouffées) administrées au patient. Il est recommandé de garder un inhalateur de réserve à disposition. Si le patient utilise plusieurs inhalateurs simultanément, il est recommandé de tenir un journal séparé pour chaque inhalateur.

Solution pour inhalation par nébuliseur.

La solution pour inhalation par nébuliseur ne peut être utilisée que par inhalation, en inspirant par la bouche. Elle ne peut en aucun cas être injectée, avalée ou administrée par le nez.

Les patients traités à domicile doivent être prévenus qu'en cas de diminution de l'effet ou de la durée d'action (durée inférieure à 3h), ils ne doivent pas augmenter la dose ou la fréquence d'administration, mais consulter leur médecin.

La solution pour inhalation par nébuliseur doit être utilisée avec précaution chez les patients qui ont reçu des doses importantes d'autres sympathicomimétiques.

Un petit nombre de glaucomes aigus à angle fermé ont été signalés chez des patients traités simultanément par du salbutamol et du bromure d'ipratropium en inhalation.

Une combinaison de salbutamol et d'anticholinergiques en inhalation doit être utilisée avec prudence.

Le patient doit recevoir des instructions adéquates quant à une administration correcte et doit être averti d'éviter tout contact de la solution ou de la solution vaporisée avec les yeux.

Comme d'autres bêta-mimétiques, le salbutamol peut induire des modifications métaboliques réversibles, telles qu'une augmentation des taux de sucre dans le sang. Le patient diabétique peut éventuellement ne pas être capable de compenser ces modifications et des cas de cétones ont été signalés. L'administration concomitante de corticostéroïdes peut accentuer cet effet.

Dans de très rares cas, une acidose lactique a été rapportée lors de l'utilisation à forte dose thérapeutique de formes nébulisées de bêta₂-agoniste à courte durée d'action, principalement chez des patients traités pour une crise aiguë d'asthme (voir rubrique 4.8).

Une augmentation des taux de lactate peut induire une dyspnée et de l'hyperventilation compensatoire, pouvant être interprétés à tort comme étant un signe de traitement insuffisant et conduire à une intensification inadéquate du traitement par bêta₂-agoniste à courte durée d'action. Un suivi est donc recommandé pour détecter une élévation sérique de lactate ainsi que l'acidose métabolique qui en découle.

Excipients

Ventolin solution pour inhalation par nébuliseur contient du chlorure de benzalkonium. Le chlorure de benzalkonium peut provoquer une respiration sifflante et des difficultés respiratoires (bronchospasmes), surtout si le patient a de l'asthme.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ventolin ne sera pas administré avec des bêta-bloquants non sélectifs comme le propranolol.

Lors de l'administration concomitante de Ventolin avec des antidépresseurs cardiosélectifs, on tiendra compte du fait que l'action du salbutamol sur le système cardiovasculaire peut être potentialisée.

L'administration de plusieurs médicaments peut être nécessaire, mais on tiendra compte d'un effet arythmogène additif lors de l'association de bêta-mimétiques administrés par voie orale et de théophylline.

L'utilisation de médicaments contre l'asthme, tels que le salbutamol, en combinaison avec des inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) n'est pas contre-indiquée mais doit se faire avec prudence chez les patients recevant ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

On ne dispose d'aucune information concernant les effets du salbutamol sur la fertilité humaine. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les animaux (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Ventolin ne sera administré durant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque possible pour le fœtus.

Comme pour la plupart des médicaments, peu de publications démontrent l'innocuité du salbutamol dans les premiers stades de la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de diverses anomalies congénitales, y compris des cas de fentes palatines et d'anomalies des membres, ont été rapportés chez les nouveaux-nés des patientes traitées avec le salbutamol.

Certaines de ces femmes avaient été traitées avec des médicaments multiples durant leur grossesse.

Etant donné que les anomalies observées ne présentaient pas de caractéristiques typiques et que le niveau de base des anomalies congénitales est de 2 à 3%, une relation avec l'utilisation de salbutamol ne peut être établie.

Allaitement

Le salbutamol est vraisemblablement éliminé dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Ventolin en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

La fréquence est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables graves incluent des réactions d'hypersensibilité (dont les symptômes comprennent angio-œdème, bronchospasme et hypotension) qui pourraient nécessiter l'arrêt immédiat du traitement. De même, un bronchospasme paradoxal (une augmentation immédiate du sifflement respiratoire après l'administration) pourrait nécessiter un traitement immédiat par une autre présentation ou un autre bronchodilatateur à action rapide.

D'autres effets indésirables potentiellement graves incluent arythmies cardiaques, acidose lactique et hypokaliémie.

Population pédiatrique

Les études cliniques conduites parmi la population pédiatrique avec une autre formulation de salbutamol montrent que le profil de sécurité est comparable chez les enfants ≥ 4 ans, chez les adolescents et chez les adultes (voir la rubrique consacrée aux études cliniques).

Certains des effets indésirables ont été identifiés durant les études cliniques et les études épidémiologiques aux fréquences indiquées ci-dessous. Certains des effets indésirables ont toutefois été signalés spontanément durant l'utilisation post-commercialisation. La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles et est dès lors classée comme « indéterminée ».

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : hypokaliémie.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut survenir suite à un traitement par bêta-2 adrénergiques.

Très rare : acidose lactique.

Des acidoses lactiques ont été rapportées, dans de très rares cas, chez des patients recevant une forme nébulisée de bêta₂-agoniste à courte durée d'action, pour le traitement d'une crise aiguë d'asthme.

Affections du système nerveux

Fréquent : tremor, maux de tête.

Très rare : hyperactivité.

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie.

Peu fréquent : palpitations.

Très rare : arythmies cardiaques y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles.

Fréquence indéterminée : ischémie myocardique.

Affections vasculaires

Rare : vasodilatation périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : bronchospasme paradoxal.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : irritation de la bouche et de la gorge.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : crampes musculaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes les plus fréquemment observés en cas de surdosage avec le salbutamol sont transitoires et d'origine pharmacologique de par l'agonisme du salbutamol aux récepteurs bêta (voir rubriques 4.4 et 4.8).

De l'hypokaliémie peut également apparaître après un surdosage en salbutamol. Les taux potassiques seront surveillés.

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés en lien avec des doses thérapeutiques élevées, ainsi qu'avec des surdosages de traitement bêta-agoniste à courte durée d'action. Par conséquent, la surveillance d'une lactatémie sérique élevée et de l'acidose métabolique consécutive (notamment en cas de persistance ou d'aggravation de la tachypnée malgré la disparition d'autres signes de bronchospasme comme les sifflements respiratoires) peut être indiquée en cas de surdosage.

Lors de l'administration continue de la solution pour inhalation par nébuliseur, les signes de surdosage éventuels peuvent être contrecarrés par l'arrêt du traitement.

Des symptômes légers nécessitent rarement l'instauration d'un traitement spécifique, et la majorité des surdosages en salbutamol ne nécessitent que des soins de soutien.

Si besoin, une surveillance clinique supplémentaire doit être mise en place comme indiqué ou recommandé par les centres antipoisons nationaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta₂-mimétique sélectif à courte durée d'action,

code ATC : R03AC02.

Mécanisme d'action

Le salbutamol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2 adrénergiques. Aux doses thérapeutiques, il agit sur les récepteurs bêta-2 adrénergiques des muscles bronchiques, mais n'a que peu d'effets sur les récepteurs bêta-1 adrénergiques du muscle cardiaque, excepté chez les personnes hypersensibles.

Après liaison aux récepteurs bêta-adrénergiques, le salbutamol induit une activation de l'adénylcyclase par transduction du signal et élévation du taux intracellulaire de l'AMP cyclique. Il en résulte une bronchodilatation par relaxation de la musculature lisse des bronches.

On a démontré *in vitro* que le salbutamol possède une action inhibitrice au niveau des mastocytes en bloquant la libération d'histamine, de leukotriènes et de prostaglandines bronchoconstrictrices.

Effets pharmacodynamiques

Aux doses thérapeutiques, le salbutamol procure une bronchodilatation à courte durée d'action (4 à 6 heures) avec un effet rapide (dans les 5 minutes) en cas d'obstruction réversible des voies respiratoires.

Populations particulières

Enfants de moins de 4 ans

Des études cliniques pédiatriques menées avec les posologies recommandées (SB020001, SB030001, SB030002), chez des patients de moins de 4 ans présentant un bronchospasme associé à une obstruction réversible des voies respiratoires, montrent que le Ventolin suspension pour inhalation en flacon pressurisé présente un profil de sécurité comparable à celui des enfants de plus de 4 ans, des adolescents et des adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par inhalation, entre 10% et 20% de la dose atteignent les voies respiratoires inférieures. Le reste est retenu dans le système d'administration ou est déposé dans l'oropharynx d'où il est avalé. La fraction déposée dans les voies respiratoires est absorbée dans les tissus pulmonaires et la circulation, mais n'est pas métabolisée par les poumons.

Distribution

La liaison du salbutamol aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 10%.

Biotransformation

Lorsqu'il atteint la circulation systémique, le salbutamol devient disponible pour le métabolisme hépatique et est excrété, principalement dans l'urine, sous forme inchangée et sous forme de sulfate phénolique.

La fraction avalée d'une dose inhalée est absorbée à partir du tractus gastro-intestinal et subit un métabolisme de premier passage significatif qui le transforme en sulfate phénolique. Le médicament inchangé et le conjugué sont excrétés principalement par voie urinaire.

Élimination

Le salbutamol administré par voie intraveineuse a une demi-vie de quatre à six heures et est éliminé en partie par les reins et en partie par métabolisme sous forme de 4'-O-sulfate inactif (sulfate phénolique) qui est, lui aussi, excrété principalement dans l'urine. Les selles constituent une voie d'excrétion mineure. La majeure partie de la dose du salbutamol administrée par voie intraveineuse, par voie orale ou par inhalation est excrétée dans les 72 heures.

Après inhalation, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées par voie orale ou après injection).

L'administration par inhalation permet une bronchodilatation immédiate à des doses très inférieures à celles équipotentes par voie orale, ce qui réduit fortement les risques d'effets indésirables.

5.3 Données de sécurité préclinique

Comme les autres agonistes sélectifs des récepteurs bêta-2 adrénergiques puissants, le salbutamol s'est avéré tératogène chez la souris après administration sous-cutanée. Dans une étude sur la reproduction, on a observé une fente palatine chez 9,3% des fœtus à une dose de 2,5 mg/kg. Chez le rat, un traitement avec des doses de 0,5, 2,32, 10,75 et 50 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant toute la gestation n'a induit aucune anomalie fœtale significative. Le seul effet toxique a été une augmentation de la mortalité néonatale avec la dose la plus élevée, du fait du manque de soins maternels. Une étude sur la reproduction chez le lapin a révélé des malformations crâniennes chez 37% des fœtus à une dose de 50 mg/kg/jour.

Dans une étude sur la performance reproductive générale et la fertilité chez le rat à des doses orales de 2 et 50 mg/kg/jour, à l'exception d'une réduction du nombre des petits sevrés survivant au 21^e jour après la naissance à une dose de 50 mg/kg/jour, aucun effet indésirable n'a été observé en matière de fertilité, de développement embryofœtal, de taille de la portée, de poids à la naissance ou de courbe de croissance.

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

On a montré dans un large éventail d'espèces animales exposées quotidiennement pendant des périodes de deux ans que le HFA 134a n'a pas d'effet toxique à des concentrations de vapeur très élevées, largement supérieures à celles susceptibles d'être expérimentées par les patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé :

Norflurane (HFA-134a).

Solution pour inhalation par nébuliseur :

Chlorure de benzalkonium

Acide sulfurique

Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Données non fournies.

6.3 Durée de conservation

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé : 2 ans.
Solution pour inhalation par nébuliseur : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé :

Remettre le couvercle en place sur l'embout buccal, en poussant fermement jusqu'au déclic.
Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Protéger du gel et des rayons du soleil.
Comme avec la plupart des flacons pressurisés, l'effet thérapeutique peut diminuer lorsque le flacon est froid.
Récipient pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C, ne pas le percer, le casser ni le brûler, même lorsqu'il est apparemment vide.

Solution pour inhalation par nébuliseur :

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière.
Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée dans le mois qui suit.
Les solutions seront remplacées quotidiennement dans les nébuliseurs.

Stabilité : Voir date de péremption sur l'emballage (Exp : mois - année).
La péremption débute le dernier jour du mois indiqué.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ventolin 100 microgrammes/dose – suspension pour inhalation en flacon pressurisé :
Flacon pressurisé en aluminium de 200 doses.

Ventolin 5 mg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur :
Emballage de 1 flacon en verre brun de 10 ml avec pipette graduée incorporée.
Emballage de 5 flacons en verre brun de 10 ml avec pipette graduée incorporée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mode d'emploi de la suspension pour inhalation en flacon pressurisé :

Test de l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, retirer le couvercle de l'embout buccal en pinçant délicatement ses côtés, secouer énergiquement l'inhalateur et libérer 2 bouffées dans l'air pour s'assurer qu'il fonctionne. Faire de même si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis 5 jours ou plus.

Instructions pour l'utilisation de l'inhalateur

1. Retirer le couvercle de l'embout buccal en pinçant délicatement ses côtés.
2. Vérifier l'intérieur et l'extérieur de l'inhalateur y compris l'embout buccal, afin de s'assurer qu'il n'est pas encombré par des objets détachés.
3. Bien agiter l'inhalateur afin de s'assurer de l'absence d'éventuels objets encombrants et pour que le contenu du flacon pressurisé soit correctement mélangé.
4. Tenir l'inhalateur à la verticale, en plaçant l'index d'un côté et le pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Expirer aussi profondément que possible sans que cela devienne inconfortable, puis insérer l'embout buccal dans la bouche en l'enserrant entre les dents et en refermant les lèvres autour sans le mordre.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche, appuyer sur le sommet du flacon pressurisé pour libérer une bouffée tout en continuant à inspirer lentement et profondément.
7. Retenir la respiration et retirer l'inhalateur de la bouche. Retenir encore la respiration aussi longtemps que cela ne devienne pas inconfortable.
8. Si une deuxième bouffée est nécessaire, attendre 30 secondes avant de la prendre en répétant les étapes 3 à 7.
9. Replacer le cache de l'embout buccal en appuyant fermement jusqu'au déclic.

Instructions pour le nettoyage de l'inhalateur

Veillez signaler au patient que le nettoyage de l'inhalateur devra s'effectuer au moins une fois par semaine en procédant de la manière suivante :

1. Enlever le flacon pressurisé en aluminium du boîtier en plastique et retirer le couvercle de l'embout buccal.
2. Rincer soigneusement le boîtier en plastique à l'eau chaude «courante».
3. Sécher avec soin l'extérieur et l'intérieur du boîtier en plastique.
4. Replacer le flacon pressurisé en aluminium dans le boîtier et le couvercle sur l'embout buccal.

Le flacon pressurisé en aluminium ne peut pas être plongé dans l'eau.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VENTOLIN 100 microgrammes/dose,
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé : BE064294

VENTOLIN 5 mg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur : BE064303

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

VENTOLIN 100 microgrammes/dose,
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé : 25/11/1971

VENTOLIN 5 mg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur : 12/06/1973

Date de dernier renouvellement :

VENTOLIN 100 microgrammes/dose,
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé : 19/11/2008

VENTOLIN 5 mg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur : 19/11/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025