SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VENTOLIN 0,5 mg/ml oplossing voor injectie
VENTOLIN 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Salbutamol

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ventolin 0,5 mg/ml oplossing voor injectie
Salbutamolsulfaat (= salbutamol 0,5 mg per ml).

Ventolin 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Salbutamolsulfaat (= salbutamol 5 mg per 5ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ventolin 0,5 mg/ml oplossing voor injectie: intramusculaire / subcutane / traag intraveneuze weg.
Opmerking: de S.C. weg wordt uitsluitend gebruikt in de pneumologie.

Ventolin 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie: intraveneuze infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

4.1.1 GEBRUIK IN DE VERLOSKUNDE ALS TOCOLYTICUM

Voor de kortetermijnbehandeling van ongecompliceerde voortijdige weeën
Voor het remmen van weeën bij patiënten die tussen 22 en 37 weken zwanger zijn en geen medische of obstetrische contra-indicatie voor tocolytische therapie hebben.

4.1.2 GEBRUIK IN DE PNEUMOLOGIE ALS BRONCHODILATATOR

Salbutamol is een selectieve agonist van de bèta-2-adrenerge receptoren, die geïndiceerd is bij de behandeling of de preventie van bronchospasmen. Salbutamol verwekt een bronchodilatatie bij een reversibele obstructie van de luchtwegen als gevolg van astma, chronische bronchitis en emfyseem.
Bronchodilatatoren mogen niet de enige of de belangrijkste behandeling zijn bij patiënten met een persisterend astma. Bij patiënten met een persisterend astma dat niet reageert op salbutamol, wordt een behandeling met inhalatiecorticosteroïden aanbevolen om het astma te controleren. Als het astma niet reageert op een behandeling met salbutamol, kan een dringend medisch advies of een dringende behandeling noodzakelijk zijn.

De parenterale bereidingen van Ventolin zijn geïndiceerd als symptomatische behandeling van ernstige bronchospasmen in verband met astma en chronische bronchitis en bij de behandeling van *status asthmaticus*.

Ventolin oplossing voor injectie en concentraat voor oplossing voor infusie zijn geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

- Belangrijke opmerkingen

1. De ampullen Ventolin concentraat voor oplossing voor infusie mogen niet onverdund geïnjecteerd worden (zie "Bereiding van een oplossing voor infusie").
2. Vermijd toevoeging van andere geneesmiddelen aan het concentraat voor oplossing voor infusie met Ventolin.
3. De dosering moet individueel aangepast worden aan de gevoeligheid van de patiënt.
4. De bereiding van de Ventolin infusie moet gebeuren onder toezicht van een arts.

- Bereiding van een oplossing voor infusie.

Verdun een ampul van 5 ml Ventolin concentraat voor oplossing voor infusie in 500 ml natriumchloride-dextroseoplossing voor intraveneuze infusie. Zo ontstaat een concentratie van 10 microgram/ml salbutamol.

Iedere verdunning van Ventolin in een infusievloeistof moet verwijderd worden 24u na bereiding.

4.2.1 GEBRUIK IN DE VERLOSKUNDE

Bij de kortetermijnbehandeling van ongecompliceerde voortijdige weeën.

Behandeling met Ventolin mag uitsluitend worden gestart door verloskundigen/artsen die ervaren zijn in het gebruik van tocolytische middelen. De behandeling moet worden uitgevoerd in instellingen die toereikend zijn uitgerust voor doorlopende bewaking van de gezondheid van de moeder en de foetus.

De behandeling mag niet langer dan 48 uur duren, aangezien uit gegevens blijkt dat uitstel van de bevalling met maximaal 48 uur het belangrijkste effect is van tocolytische therapie. Er is geen statistisch significant effect op perinatale sterfte of morbiditeit waargenomen in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken. Dit kortdurende uitstel kan worden benut voor het nemen van andere maatregelen waarvan bekend is dat ze de perinatale gezondheid verbeteren.

Ventolin moet zo vroeg mogelijk na de diagnose van voortijdige weeën worden toegediend, maar nadat is vastgesteld dat er bij de patiënt geen sprake is van eventuele contra-indicaties voor gebruik van salbutamol (zie rubriek 4.3). Dit moet onder andere een passende beoordeling inhouden van de cardiovasculaire toestand van de patiënt met toezicht op de hartlongfunctie en ECG-bewaking gedurende de gehele behandeling (zie rubriek 4.4).

Ventolin wordt bij voorkeur toegediend via intraveneuze infusie. Als behandelingsalternatief mag ook Ventolin voor injectie gebruikt worden via trage intraveneuze of intramusculaire weg.

* Toediening via intraveneuze infusie

a) Een aanvangsdosering van 10 microgram/min (1 ml/min) is aanbevolen. Het infusiedebiet moet om de 10 minuten met 10 microgram/min (1 ml/min) salbutamol verhoogd worden tot het verdwijnen van de uteruscontracties of totdat de hartfrequentie van de moeder maximaal 120 slagen/minuut is.

b) Van zodra de uteruscontracties gestopt zijn, wordt de infusiesnelheid gedurende 1 uur op hetzelfde niveau gehouden. Vervolgens wordt de toegediende dosis om de 6 uur gehalveerd, totdat een minimale dosis bereikt wordt die volstaat om het heroptreden van de uteruscontracties te vermijden.

Speciale waarschuwingen voor infusie: de dosis moet individueel worden getitreerd in verband met onderdrukking van weeën, verhoging van de polsfrequentie en wijzigingen in de bloeddruk, hetgeen beperkende factoren zijn. Deze parameters moeten tijdens de behandeling nauwkeurig worden bewaakt. De maximale maternale hartfrequentie van 120 slagen/min mag niet worden overschreden.

Zorgvuldige controle van de vochttoestand is van essentieel belang om het risico op longoedeem bij de moeder te vermijden (zie rubriek 4.4). Het vloeistofvolume waarin het geneesmiddel wordt toegediend, moet derhalve tot een minimum worden beperkt. Er moet een apparaat voor gecontroleerde infusie worden gebruikt, bij voorkeur een spuitpomp.
Indien zich tekenen van longoedeem voordoen, moet overwogen worden om de behandeling te stoppen. (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

* Toediening via intraveneuze injectie

De aanbevolen dosis bedraagt 100 à 250 microgram (intraveneuze injectie over 2 - 3 minuten). Deze dosis kan herhaald worden naargelang van de respons van de patiënte.
Toediening via subcutane weg is niet aanbevolen in gynaecologie.

4.2.2 GEBRUIK IN DE PNEUMOLOGIE

Volwassenen

Intramusculair of subcutaan: 500 microgram (8 microgram/kg), indien nodig om de 4 uur herhaald.

Intraveneus: 250 microgram (4 microgram/kg), trage injectie over 5 min. De dosis mag indien nodig herhaald worden na een tussentijd van 4 uur, naargelang van de verlichting van de bronchospasme en van de cardiovasculaire respons.

Infusie: Aanvangsdosis 5 microgram/min (0,5 ml/min), vervolgens met tussentijden van 10 min de dosis aanpassen tot 5 à 20 microgram/min (0,5 ml à 2 ml/min) naargelang van de respons van de patiënt.
Op regelmatige tussentijden tijdens de dosisverhoging moet een objectieve klinische verbetering van de longfunctie gemeten worden (piekflow - ESW). Tegelijkertijd worden de bloeddruk, de hartfrequentie en tremor gecontroleerd.

Opmerking:
Toegenomen gebruik van bèta-2-agonisten kan een teken van verergering van het astma zijn. In dat geval is het aanbevolen de behandeling van de patiënt te herbekijken en moet toevoeging van glucocorticoïden overwogen worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van salbutamol injectie/oplossing voor infusie bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Kinderen van 12 jaar en ouder: Dosis als voor volwassen populatie.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten jonger dan 12 jaar.
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Niet-intraveneuze vormen van salbutamol mogen niet worden gebruikt om een ongecompliceerde voortijdige arbeid of dreigende miskraam tegen te houden.

Specifieke contra-indicaties in de verloskunde:
Ventolin is gecontra-indiceerd onder de volgende omstandigheden:

- een aandoening bij een zwangerschapsduur < 22 weken
- als tocolytisch middel bij patiënten met een bestaande ischemische hartaandoening of bij patiënten met significante risicofactoren voor een ischemische hartaandoening
- dreigende miskraam tijdens het 1e en 2e trimester
- aandoeningen van de moeder of foetus waarbij voortzetting van de zwangerschap een gevaar oplevert, zoals ernstige toxemie, intra-uteriene infectie, vaginale bloeding veroorzaakt door placenta praevia, eclampsie of ernstige pre-eclampsie, placentaloslating of navelstrengcompressie
- afsterven van de foetus in utero, bekende dodelijke aangeboren of dodelijke chromosomale misvorming.

Ventolin is ook gecontra-indiceerd bij bestaande aandoeningen waarbij een bètamimeticum een nadelig effect zou hebben, zoals pulmonale hypertensie en hartaandoeningen, zoals hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of enige soort van obstructie in het uitstroomkanaal van het linkerventrikel, bijvoorbeeld vernauwing van de aorta.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toegenomen gebruik van bronchodilatatoren ter verlichting van de symptomen, vooral van kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica, kan er op wijzen dat de astmacontrole niet langer verzekerd is en dat de behandeling van de patiënt herbekeken moet worden.

Een plotse verslechtering van de astmacontrole, een verslechtering die over verloop van tijd kan evolueren, is een alarmteken omdat het leven in gevaar kan zijn. Een behandeling met corticosteroïden moet opgestart worden of, indien al ingesteld, moet de dosering van de corticoïden verhoogd worden. Bij risicopatiënten is het aanbevolen om dagelijks de piekflow (peak flow meter) te controleren.

Gebruik van parenterale bereidingen bij de behandeling van ernstige bronchospasmen of bij *status asthmaticus* sluit een gepaste behandeling met corticosteroïden niet uit.
Gelijktijdige toediening van zuurstof is aanbevolen, vooral als een intraveneus infuus toegediend wordt aan patiënten met zuurstoftekort.

Ventolin moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose of diabetes (glykemiecontrole).

Zoals met andere bèta-adrenerge stimulantia kan waargenomen worden, kan Ventolin omkeerbare metabolische wijzigingen veroorzaken, zoals omkeerbare hypokaliëmie en verhoogde glykemie. Dit effect wordt vaker waargenomen bij infusie.
Diabetespatiënten kunnen dit effect niet compenseren en kunnen een diabetische keto-acidose ontwikkelen. Gelijktijdige toediening van corticosteroïden kan dit effect versterken.

Er kan mogelijk ernstige hypokaliëmie voorkomen, hoofdzakelijk in geval van toediening via parenterale weg en via verneveling. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in geval van ernstige, acute astma omdat dit effect versterkt kan worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden, diuretica en in geval van hypoxie. Het is in dergelijke gevallen aanbevolen de kaliëmie te controleren.

Diabetespatiënten en patiënten die tegelijkertijd corticosteroïden krijgen, moeten tijdens de infusie zodanig gecontroleerd worden dat noodzakelijke maatregelen (o.a. een verhoging van de insulinedosis) kunnen getroffen worden om de mogelijke metabolische wijzigingen tegen te gaan.
Bij deze patiënten wordt de Ventolin beter verdund met natriumchlorideoplossing dan met natriumchloride-dextroseoplossing.

In zeer zeldzame gevallen werd melkzuuracidose gemeld tijdens gebruik van hoge therapeutische dosissen van intraveneuze vormen of vormen voor verstuiving van kortwerkende bèta$_2$-agonisten, hoofdzakelijk bij patiënten die behandeld worden wegens een acute astma-aanval (zie rubriek 4.8).
Gestegen lactaatspiegels kunnen aanleiding geven tot dyspneu en compensatoire hyperventilatie. Deze kunnen ten onrechte aangezien worden als bewijs van een ontoereikende behandeling en aanleiding geven tot een ongepast opdrijven van de behandeling met de kortwerkende bèta2-agonist. Controle is dus vereist om een gestegen lactaatspiegel en de daaruit voortvloeiende metabole acidose op te sporen.

Met sympathicomimetica, waaronder salbutamol, kunnen cardiovasculaire effecten optreden.
Gegevens afkomstig van de ervaring na het in de handel brengen en van de gepubliceerde literatuur hebben gevallen van myocardischemie in verband met salbutamol gemeld.
Ventolin moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten die ook andere orale bètamimetica of die theofyllines krijgen wegens het toegenomen risico van cardiovasculaire bijwerkingen.
Patiënten met bekende tachyaritmie, ischemische hartpijn of obstructieve, hypertrofische cardiomyopathie zijn eveneens risicopatiënten.
Patiënten met onderliggend, ernstig hartlijden (bijv. ischemisch hartlijden, tachyaritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol krijgen, moeten gewaarschuwd worden om een arts te raadplegen of zich naar het ziekenhuis te begeven bij thoracale pijn of in geval van andere symptomen die wijzen op een verergering van hun hartlijden.
Bijzondere aandacht is geboden voor de evaluatie van symptomen als dyspneu en thoracale pijn omdat deze symptomen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong kunnen zijn.

Tocolyse

Elke beslissing om therapie met Ventolin te starten, moet worden genomen na zorgvuldige overweging van de risico's en voordelen van de behandeling.

De behandeling mag alleen worden uitgevoerd in instellingen die toereikend zijn uitgerust voor doorlopende bewaking van de gezondheid van de moeder en de foetus. Tocolyse met bèta-agonisten wordt niet aanbevolen bij gebroken vliezen of cervixdilatatie van meer dan 4 cm.

Ventolin moet behoedzaam worden gebruikt bij *tocolyse* en controle van de cardiorespiratoire functie en ECG-bewaking moeten gedurende de gehele behandeling worden uitgevoerd.

De volgende bewakingsmeetpunten moeten doorlopend worden gecontroleerd bij de moeder en, waar mogelijk/toepasselijk bij de foetus:

- bloeddruk en hartfrequentie
- ECG
- elektrolyten- en vochtbalans – voor controle op longoedeem
- glucose- en lactaatspiegels – met name bij diabetici
- kaliumspiegels – bèta-agonisten worden in verband gebracht met een daling in serumkalium, waardoor het risico op hartritmestoornissen wordt verhoogd (zie rubriek 4.5)

De behandeling moet worden beëindigd als zich verschijnselen voordoen van myocardischemie (zoals pijn op de borst of ECG-wijzigingen).
Ventolin mag niet worden gebruikt als tocolytisch middel bij patiënten met significante risicofactoren voor, of een vermoeden van een bestaande hartaandoening (bijvoorbeeld hartaritmie, hartfalen of ziekte van de hartkleppen; zie rubriek 4.3). Als zich voortijdige weeën voordoen bij een patiënt met een bekende of vermoedelijke hartaandoening, moet een cardiologische ervaren arts de geschiktheid van de behandeling beoordelen voorafgaand aan intraveneuze infusie van Ventolin.

Longoedeem

Aangezien melding is gemaakt van longoedeem en myocardischemie bij de moeder tijdens of na afloop van de behandeling van voortijdige weeën met bèta-agonisten, moet zorgvuldig worden gelet op de vochtbalans en cardiorespiratoire functie. Patiënten met predisponerende factoren, zoals meerdere zwangerschappen, hypervolemie, maternale infectie en pre-eclampsie, kunnen een verhoogd risico lopen op ontwikkeling van longoedeem. Het risico op hypervolemie wordt beperkt door toediening met een spuitpomp in plaats van intraveneuze infusie. Als zich verschijnselen van longoedeem of myocardischemie voordoen, moet worden overwogen om de behandeling te beëindigen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Bloeddruk en hartfrequentie

Infusie van bèta-agonisten gaat doorgaans gepaard met een verhoging van de maternale hartfrequentie met 20 tot 50 slagen per minuut. De maternale polsfrequentie moet worden bewaakt en per geval moet worden nagegaan of dergelijke verhogingen door middel van dosisreductie of het staken van het geneesmiddel onder controle moeten worden gebracht. Over het algemeen mag de maternale polsfrequentie niet hoger zijn dan een constante frequentie van 120 slagen per minuut.
De maternale bloeddruk kan tijdens de infusie enigszins dalen; dit effect is groter op de diastolische dan op de systolische druk. Dalingen van de diastolische druk liggen doorgaans tussen 10 en 20 mmHg. Het effect van infusie op de hartfrequentie van de foetus is minder uitgesproken, maar verhogingen met maximaal 20 slagen per minuut kunnen zich voordoen.
Om het risico op hypotensie in verband met tocolytische therapie te verminderen, moet er met name op worden gelet dat compressie van de vena cava wordt voorkomen door de patiënt gedurende de infusie in de linker of rechter laterale positie te plaatsen.

Diabetes

Toediening van bèta-agonisten wordt in verband gebracht met een stijging van bloedglucose. Daarom moeten bloedglucose- en lactaatspiegels worden bewaakt bij moeders met diabetes en moet de diabetesbehandeling tijdens tocolyse worden aangepast aan de behoeften van de moeder met diabetes (zie rubriek 4.5).

Hyperthyreoïdie

Ventolin dient alleen behoedzaam te worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose na zorgvuldige inschatting van de voordelen en risico's van de behandeling.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Er wordt de patiënte rust aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gehalogeneerde anesthetica

Door het extra bloeddrukverlagende effect is er sprake van verhoogde uteriene inertie met risico op bloeding; bovendien is melding gemaakt van ernstige ventrikelritmestoornissen vanwege verhoogde hartreactiviteit bij interactie met gehalogeneerde anesthetica. De behandeling moet, wanneer mogelijk, ten minste 6 uur voordat geplande verdoving met gehalogeneerde anesthetica plaatsvindt, worden beëindigd.

Corticosteroïden

Systemische corticosteroïden worden frequent gegeven bij voortijdige weeën om de foetale longontwikkeling te versterken. Er is melding gemaakt van longoedeem bij vrouwen die gelijktijdig bèta-agonisten en corticosteroïden toegediend kregen.
Van corticosteroïden is bekend dat ze de bloedglucosespiegel verhogen en het gehalte aan serumkalium kunnen uitputten. Daarom moet gelijktijdige toediening behoedzaam worden uitgevoerd met doorlopende patiëntbewaking, vanwege het verhoogde risico op hyperglykemie en hypokaliëmie (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica

De toediening van bèta-agonisten wordt in verband gebracht met een stijging van bloedglucose, hetgeen kan worden gezien als afzwakking van de diabetestherapie; daarom moet individuele diabetestherapie wellicht worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Kaliumverlagende middelen

Door het hypokaliëmische effect van bèta-agonisten moet gelijktijdige toediening van serumkaliumverlagende middelen waarvan bekend is dat ze leiden tot verergering van het risico op hypokaliëmie, zoals diuretica, digoxine, methylxanthines en corticosteroïden, behoedzaam worden uitgevoerd na zorgvuldige inschatting van de voordelen en risico's, met name wat betreft het verhoogde risico op hartritmestoornissen als gevolg van hypokaliëmie (zie rubriek 4.4).

Ventolin is niet gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met MAO-remmers.

Ventolin mag niet toegediend worden samen met niet-selectieve bètablokkers, zoals propranolol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van salbutamol op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieren werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap
Ventolin mag tijdens de zwangerschap enkel toegediend worden als het verwachte voordeel voor de moeder belangrijker is dan het mogelijke risico voor de foetus.
Toediening van een intraveneuze infusie met salbutamol verhoogt de hartfrequentie van de moeder. Deze moet gecontroleerd worden en, in mindere mate, ook de hartfrequentie van de foetus (zie rubriek 4.4).

Zoals voor de meeste geneesmiddelen zijn er weinig publicaties die de onschadelijkheid van salbutamol tijdens de eerste stadia van de zwangerschap aantonen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tijdens postmarketing surveillance werden zeldzame gevallen van uiteenlopende aangeboren afwijkingen gemeld, waaronder gevallen van verhemeltespleet en lidmaatafwijkingen, bij pasgeborenen van moeders die met salbutamol behandeld waren geweest. Sommige van deze vrouwen werden tijdens hun zwangerschap met verschillende geneesmiddelen behandeld.
Aangezien geen typische aangeboren afwijkingen gevonden werden en het achtergrondpercentage afwijkingen 2 tot 3% bedraagt, kan geen verband met salbutamolgebruik worden vastgesteld.

Borstvoeding

Salbutamol wordt waarschijnlijk uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ventolin moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie.
De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1000) en zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.
De zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden doorgaans bepaald op basis van gegevens afkomstig van klinische studies en de medische literatuur. De zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen zijn doorgaans afkomstig van spontane meldingen.

De meest voorkomende bijwerkingen van Ventolin hangen samen met de bètamimetische farmacologische activiteit en kunnen worden beperkt of vermeden door nauwgezette bewaking van de hemodynamische parameters, zoals bloeddruk en hartfrequentie, en een geschikte bijstelling van de dosis. Deze effecten verdwijnen normaliter nadat zodra de therapie is beëindigd.

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: Overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, bronchospasme, hypotensie en collaps

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: *Hypokaliëmie
Zelden: *Hyperglykemie, Hypokaliëmie

Zeer zelden: Melkzuuracidose

In zeer zeldzame gevallen werd melkzuuracidose gemeld bij patiënten die een intraveneuze vorm of vorm voor verstuiving van kortwerkende bèta$_2$-agonisten kregen voor de behandeling van een acute astma-aanval.

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: Tremor.

Dit effect komt voor met alle bèta-adrenerge stimulantia door de rechtstreekse inwerking op de skeletspieren.

Vaak: Hoofdpijn.

Zeer zelden: Hyperactiviteit.

Hartaandoeningen
Zeer vaak: *Tachycardie, palpitaties.

Bij patiënten met bestaande sinustachycardie, in het bijzonder patiënten met *status asthmaticus*, heeft de hartfrequentie de neiging om te vertragen naarmate de toestand van de patiënt verbetert.

Vaak: *Palpitaties, *afname van diastolische druk

Zelden: Hartritmestoornissen (waaronder boezemfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)

Zelden: *Hartritmestoornissen, zoals boezemfibrilleren, myocardischemie (zie rubriek 4.4)

Respiratoire indicaties
Frequentie niet bekend: myocardischemie **
(** spontane postmarketing meldingen. De frequentie wordt bijgevolg beschouwd als niet bekend)

Bloedvataandoeningen
Vaak: *Hypotensie (zie rubriek 4.4)
Zelden: *Perifere vasodilatatie.

Parenterale bereidingen met Ventolin kunnen bepaalde perifere arteriolen dilateren en veroorzaken aldus een bloeddrukdaling en een compensatoire stijging van de hartfrequentie. Patiënten met een normale hartfrequentie zijn gevoeliger voor deze stijging, die afhangt van de toegediende dosis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: Spierkrampen.

Maag-darmstelselaandoeningen
Zeer zelden: Nausea en braken.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer zelden: Lichte pijn of brandend gevoel bij intramusculaire injectie van een onverdunde oplossing Ventolin.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: *Longoedeem

Bij de behandeling van dreigende vroeggeboorte ging toediening van salbutamol injectie of oplossing voor infusie soms gepaard met optreden van longoedeem. Voorbeschikte patiënten (meervoudige zwangerschappen, overvulling, maternale infectie en pre-eclampsie) hebben een hoger risico op longoedeem.

* Deze bijwerkingen zijn gemeld in verband met het gebruik van kortwerkende bèta-agonisten bij obstetrische indicaties en worden gezien als klasse-effect (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

De tekenen en symptomen die het vaakst worden gezien bij overdosering met salbutamol zijn van voorbijgaande aard en van farmacologische oorsprong door het agonisme van salbutamol op de bètareceptoren (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
Na een overdosering van salbutamol kan ook hypokaliëmie optreden. De kaliumspiegels moeten gecontroleerd worden.
Er zijn gevallen van melkzuuracidose gerapporteerd bij gebruik van hoge therapeutische doseringen en bij overdosering van een kortwerkende bèta-agonist. Bij een overdosering kan het dan ook wenselijk zijn om een verhoogd melkzuurgehalte in het serum en de daaruit voortvloeiende metabole acidose te volgen (met name als de tachypnoe aanhoudt of verergert ondanks het verdwijnen van andere tekenen van bronchospasme zoals een piepende ademhaling).
Er is melding gemaakt van misselijkheid, braken en hyperglykemie, vooral bij kinderen en in geval van overdosering van de orale formuleringen.
In geval van belangrijke overdosering kan men ook agitatie, tachyaritmie, bloeddrukdaling en tremor waarnemen.

Behandeling

Indien nodig moet een extra klinische bewaking worden voorzien indien klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum.
In de meeste gevallen van overdosering van salbutamol is alleen een ondersteunende zorg vereist. Bij lichte symptomen moet zelden een specifieke behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: kortwerkend selectief bèta-2-mimeticum voor systemisch gebruik.
ATC-code: R03CC02

Werkingsmechanisme

Salbutamol is een selectieve agonist van de adrenerge bèta-2-receptoren. In therapeutische dosissen werkt het in op de bèta-2-adrenerge receptoren van de bronchiale spieren.

Na binding aan bèta-adrenerge receptoren veroorzaakt salbutamol een activering van adenylcyclase door signaaloverdracht en stijging van het intracellulair gehalte aan cyclisch AMP. Daardoor ontstaat bronchodilatatie door ontspanning van de gladde spieren van de bronchi.

Het verlicht de bronchospasme in dosissen die doorgaans geen weerslag hebben op het cardiovasculair stelsel.

In vitro werd aangetoond dat salbutamol een remmende werking heeft ter hoogte van de mastocyten door blokkade van de afgifte van histamine, leukotriënen en bronchoconstrictorische prostaglandines.

Farmacodynamische effecten

In therapeutische dosissen geeft salbutamol een korte bronchodilatatie (4-6 uur) in geval van reversibele obstructie van de luchtwegen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie
De plasma-eiwitbinding van salbutamol is van de grootteorde van 10 %.
Biotransformatie
Als salbutamol de systemische circulatie bereikt, wordt het door de lever gemetaboliseerd en hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden in onveranderde vorm en in de vorm van fenolsulfaat.
Eliminatie
Na intraveneuze toediening heeft salbutamol een halfwaardetijd van 4 tot 6 uur en wordt het gedeeltelijk door de nieren geëlimineerd en gedeeltelijk gemetaboliseerd tot inactief 4'-O-sulfaat (fenolsulfaat), dat ook hoofdzakelijk in de urine wordt uitgescheiden. De stoelgang is een minder belangrijke excretieweg. Het grootste gedeelte van een intraveneus, per os of via inhalatie toegediende dosis van salbutamol wordt binnen 72 uur geëxcreteerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zoals andere krachtige selectieve agonisten van de bèta-2-adrenerge receptoren is salbutamol na subcutane toediening teratogeen gebleken bij muizen. In een reproductiestudie werd een gespleten gehemelte waargenomen bij 9,3% van de foetussen na toediening van een dosis van 2,5 mg/kg. Bij ratten veroorzaakten doseringen van 0,5, 2,32, 10,75 en 50 mg/kg/dag per os gedurende de hele dracht geen significante foetale afwijkingen. Het enige toxische effect was een hogere neonatale sterfte met de hoogste dosering als gevolg van onvoldoende moederzorg. Een reproductiestudie bij konijnen toonde schedelmisvormingen bij 37% van de foetussen met een dosering van 50 mg/kg/dag.

In een studie naar het algemene voortplantingsvermogen en de vruchtbaarheid bij ratten met orale doseringen van 2 en 50 mg/kg/dag werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid, de embryofoetale ontwikkeling, het aantal jongen, het geboortegewicht en de groeicurve waargenomen met uitzondering van een daling van het aantal gespeende dieren dat 21 dagen na de worp nog in leven was, na toediening van een dosering van 50 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride – Zwavelzuur/Natriumhydroxide (tot pH 3,5) – Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C ter bescherming tegen licht.
Iedere verdunning van Ventolin in een infusievloeistof moet verwijderd worden 24u na bereiding.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ventolin injectie 0,5 mg/ml:
Ampul van 1 ml uit neutraal glas: 0,5 mg/ml – Doos met 3 of 5 ampullen aan 0,5 mg/ml.

Ventolin concentraat voor oplossing voor infusie 1 mg/ml:
Ampul van 5 ml uit neutraal glas: 1 mg/ml - Doos met 1 of 5 ampullen aan 5 mg/5 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- Ventolin 0,5 mg/ml oplossing voor injectie BE121143
- Ventolin 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie BE121195

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning :

Ventolin 0,5 mg/ml oplossing voor injectie	07/10/1982
Ventolin 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	07/10/1982

Datum van laatste verlenging :

Ventolin 0,5 mg/ml oplossing voor injectie	19/11/2008
Ventolin 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	19/11/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 02/2026