

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VENTOLIN 2 mg/5 ml sirop.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le sirop contient 2 mg de salbutamol, sous forme de sulfate de salbutamol, par 5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Critères d'octroi

- Syndrome myasthénique congénital (en particulier ceux porteurs de mutations DOK7 ou COLQ) Après échec des anticholinestérasiques
- Ou Amyotrophie musculaire spinale (types I, II et III)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une cuillère mesure de 5 ml contient 2 mg de salbutamol.

Une cuillère mesure de 2,5 ml contient 1 mg de salbutamol.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : 5 ml de sirop (2 mg de salbutamol) 3 ou 4 fois par jour.

Chez l'enfant âgé de 2 à 6 ans : 2,5 à 5 ml de sirop (1 à 2 mg de salbutamol) 3 ou 4 fois par jour.

Le médecin pourra adapter la posologie si nécessaire dans les indications de ce PUT.

Avant l'instauration du traitement, un test au salbutamol* sera réalisé afin de vérifier la tolérance de la fonction cardiaque. Ce test comprend :

- la réalisation d'un ECG, de la prise de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avant la prise de salbutamol
- la prise de 1 cuillère-mesure de 5 ml de salbutamol (ou 1 cuillère mesure de 2,5 ml s'il s'agit d'un enfant) par le patient.
- la réalisation d'un ECG, de la prise de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque une heure après la prise du salbutamol
- le relevé des effets secondaires éventuels (stress, nervosité, troubles digestifs, céphalée)
- l'établissement du score de fatigabilité

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Examens clinique et biologique

Avant d'instaurer le traitement puis tous les 6 mois, il est indispensable de réaliser :

- un bilan biologique sanguin incluant ionogramme, NFS, mesure de la TSH, glycémie, créatinine, kaliémie, un test de grossesse
- une mesure de la pression artérielle
- un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque (au moins une fois par an).

Mises en garde

Tout comme les autres agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, le salbutamol peut entraîner des modifications métaboliques réversibles comme une hypokaliémie et une augmentation de la glycémie. Des cas d'acidocétose ont été rapportés chez les patients diabétiques.

L'administration concomitante de corticoïdes peut amplifier cet effet.

Le traitement par des bêta-2 mimétiques peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave, principalement lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale et par voie inhalée (sous forme nébulisée).

Précautions d'emploi

L'utilisation des bêta-2 mimétiques par voie générale peut révéler une pathologie cardiaque préexistante méconnue.

Avant d'instaurer le traitement, un électrocardiogramme (ECG) et une échographie cardiaque doivent être effectués chez tous les patients, avant l'instauration du traitement par le salbutamol puis tous les 6 mois (en particulier, pour l'ECG). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement, puis surveillée tous les mois.

En cas de grossesse, la fonction cardiaque de la patiente et du fœtus sera suivie tous les 3 mois.

L'administration par voie orale devra être envisagée avec prudence :

- en cas de thyrotoxicose
- en cas d'affection cardio-vasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle non contrôlée,
- en cas de diabète de type 2, la surveillance glycémique devra être renforcée en particulier en cas d'association à la corticothérapie,
- en cas d'administration de thérapeutique concomitante hypokaliémiante (risque de majoration de l'hypokaliémie).

Les médicaments sympathomimétiques dont le salbutamol peuvent entraîner des effets cardiovasculaires. Des ischémies myocardiques associées au salbutamol ont été mises en évidence à partir des données issues des notifications spontanées après commercialisation et de la littérature scientifique publiée.

Les patients atteints de cardiopathie sévère sous-jacente (par exemple, cardiopathie ischémique, troubles du rythme ou insuffisance cardiaque sévère) et recevant du salbutamol doivent consulter leur médecin s'ils ressentent une douleur thoracique ou présentent d'autres symptômes évocateurs d'une aggravation de leur cardiopathie. Les symptômes respiratoires tels que dyspnée et douleur thoracique devront être évalués avec attention car ces symptômes peuvent être aussi d'origine cardiaque.

Anesthésie générale ou péridurale :

Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques.

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

Associations déconseillées

+ Halothane

En cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.

Interrompre le traitement si l'anesthésie doit se faire sous halothane.

+ Bêta-bloquants non sélectifs

Le salbutamol et les bêta-bloquants non sélectifs, tel que le propranolol, ne doivent généralement pas être prescrits de manière concomitante.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques

Elévation de la glycémie par le bêta-stimulant.

Renforcer la surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de médicaments pendant la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

Sur la base des données internationales recueillies après commercialisation, de rares cas de diverses anomalies congénitales, telles que des perforations du voile du palais et des malformations des membres, ont été rapportés chez les enfants de patients traités par salbutamol. Certaines des patientes prenaient de nombreux médicaments pendant leur grossesse. Le lien entre la survenue de ces effets et la prise de salbutamol ne peut pas être établi. En effet, Il n'existe pas de relation systématique entre ces anomalies et la prise du traitement, et le taux de survenue de ces anomalies congénitales est de 2 à 3 %.

Allaitement

Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel. Leur utilisation chez les mères qui allaitent n'est pas recommandée, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels. Elle expose le nouveau-né à une accélération du rythme cardiaque et à une hyperglycémie.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du salbutamol sur la fertilité humaine. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été détecté chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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 cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$) y compris les cas isolés.

Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus.	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie.*	Rare
Affections du système nerveux	Tremblements. Céphalées.	Très fréquent Fréquent
Affections psychiatriques	Modification du comportement incluant agitation, nervosité.	Très rare
Affections cardiaques	Tachycardie, palpitations. Arythmies cardiaques incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles. Ischémies myocardiques** (voir rubrique 4.4)	Fréquent Rare Inconnu
Affections vasculaires	Vasodilatation périphérique.	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires. Sensation de tension musculaire.	Fréquent Très rare

* Le traitement par bêta-2 mimétique peut entraîner des hypokaliémies sévères, ainsi que des augmentations de la glycémie régressant à l'arrêt du traitement.

** La fréquence des ischémies myocardiques est inconnue car celles-ci sont issues des notifications spontanées après commercialisation.

Peuvent également être observés des troubles digestifs (nausées, vomissements).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe C du PUT).

4.9. Surdosage

Les signes et symptômes les plus communs d'un surdosage en salbutamol sont liés à la pharmacologie des bêta-agonistes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Une hypokaliémie peut survenir suite à un surdosage en salbutamol. Le taux de potassium sérique doit donc être surveillé.

Il a été rapporté des cas d'acidose lactique avec des doses thérapeutiques élevées de bêta-2 agonistes d'action rapide ainsi qu'en cas de surdosages. En cas de surdosage, il convient donc d'instaurer une surveillance de taux sériques élevés de lactate et de la survenue potentielle d'acidose métabolique (en particulier s'il y a persistance ou aggravation de la tachypnée malgré la disparition des autres symptômes de bronchospasme tels que la respiration sifflante).

Des nausées, vomissements et hyperglycémie ont été rapportées, en particulier chez les enfants et lorsque le surdosage est dû à une prise de salbutamol par voie orale.

Traitement

Le patient sera pris en charge en fonction de son état clinique ou des recommandations d'un centre antipoison, le cas échéant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SYMPATHOMIMETIQUE, bêta-2 mimétique.

Aux doses thérapeutiques usuelles, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 des fibres lisses.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, le pic plasmatique se situe entre la première et la troisième heure après l'administration. Il existe un effet de premier passage hépatique important, outre un métabolisme vraisemblablement intraluminal. La fixation aux protéines plasmatiques est faible (< 10 %) et la demi-vie varie de 4 à 6 heures. Le salbutamol, administré par voie intra-veineuse, orale ou par inhalation est majoritairement éliminé dans les 72h. Le salbutamol est métabolisé pour moitié environ sous la forme de dérivés sulfoconjugués inactifs et l'excrétion se fait essentiellement par le rein. La biodisponibilité du salbutamol administré par voie orale est d'environ 50%.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de reproduction chez le rat n'ont démontré aucun signe d'altération de la fertilité à des doses orales de salbutamol allant jusqu'à 50 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharine sodique, acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, hypromellose, benzoate de sodium, chlorure de sodium, arôme orange, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Ne pas diluer avec du sirop ou une solution de sorbitol (risque de précipitation de l'hypromellose, agent épaississant)

Ne pas mélanger avec toute autre préparation liquide.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 150 ml en verre brun, à 2 mg de salbutamol par 5 ml.

Conditionnement muni d'une double cuillère-mesure de 2,5 ml / 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. LABORATOIRE EXPLOITANT

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 rue François Jacob
92500 RUEIL-MALMAISON