

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVENTOLIN[®]

sulfate de salbutamol en solution liquide pour voie orale

0,4 mg/mL

Bronchodilatateur
(stimulant des récepteurs bêta₂-adrénergiques)

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
31 octobre 2007

Numéro de contrôle : 115723

© 2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®] VENTOLIN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 7 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 8 |
| SURDOSAGE | 10 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 10 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 10 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 11 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 12 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 12 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 13 |
| TOXICOLOGIE | 15 |
| RÉFÉRENCES | 18 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 20 |

Pr**VENTOLIN**[®]

sulfate de salbutamol en solution liquide pour voie orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|------------------------------|---------------------------------------|---|
| Orale | Liquide pour voie orale/0,4 mg par mL | Sans objet |

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) en solution liquide pour voie orale est indiqué pour :

- la prévention ou le traitement du bronchospasme attribuable à l'asthme bronchique, à une bronchite chronique ou à toute autre affection bronchopulmonaire chronique dans laquelle le bronchospasme constitue un facteur aggravant.

Pédiatrie (< 2 ans) :

L'emploi de VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale n'est pas recommandé chez les enfants de moins de deux ans, tant que la posologie et les données probantes concernant son innocuité n'auront pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- Les patients qui accusent une tachyarythmie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le patient doit être informé de toujours avoir sur lui du salbutamol sous forme d'aérosol ou d'inhalateur de poudre sèche pour pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas d'une crise d'asthme. Si le traitement n'améliore pas de façon significative les symptômes du patient ou encore si l'état de celui-ci se détériore, il faut consulter un médecin qui verra à changer le plan de traitement. Si la dyspnée est aiguë ou si elle s'aggrave rapidement, il convient de consulter un médecin immédiatement.

Usage d'anti-inflammatoires

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire doit être ajouté au schéma thérapeutique si le salbutamol doit être utilisé tous les jours (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il est essentiel que le médecin informe le patient que son état de santé devra être évalué plus à fond si jamais son asthme s'aggrave.

Cardiovasculaire

Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, y compris le salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants du point de vue clinique. La prudence est donc de mise chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, tout particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension. Une attention et une surveillance particulières s'imposent quand le médicament est administré à des patients présentant une sténose hypertrophique sous-aortique, car le gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut augmenter, accroissant ainsi la charge de travail imposée au ventricule gauche.

Des décès ont été signalés à la suite d'un usage excessif de sympathomimétiques en inhalation chez des patients souffrant d'asthme. La cause exacte de ces décès demeure inconnue, bien qu'on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme sévère, et à l'hypoxie qui s'en est suivie.

Endocrinien/métabolisme

Effets métaboliques

À l'exemple d'autres agents β -adrénergiques, le salbutamol peut induire des altérations métaboliques réversibles, comme une hypokaliémie potentiellement grave, particulièrement après l'administration par nébulisation et tout spécialement après l'administration par perfusion. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu sévère, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes ou des diurétiques, tout comme une hypoxie, peuvent aggraver l'hypokaliémie. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies. Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients atteints de diabète sucré, car le salbutamol peut provoquer une hyperglycémie réversible quand il est administré par voie orale

ou par nébulisation, et tout particulièrement par perfusion. Il est possible que les patients diabétiques ne puissent compenser pour cet effet. Des cas d'acidocétose ont d'ailleurs été signalés. L'administration concomitante de corticostéroïdes peut exacerber cet effet.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie.

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration de salbutamol ou de sulfate de salbutamol, comme en font foi les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'hypotension, d'anaphylaxie et d'œdème oropharyngé.

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une réponse particulièrement accrue aux amines sympathomimétiques.

Neurologique

La prudence s'impose chez les patients qui présentent des troubles convulsifs.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le salbutamol est utilisé couramment depuis de nombreuses années chez l'être humain, sans conséquence grave apparente. Toutefois, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, et il existe peu de publications relatives à l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse. L'administration de médicaments pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages anticipés pour la mère sont plus importants que les risques possibles pour le fœtus (voir la section TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Au cours de l'utilisation post-commercialisation du salbutamol à l'échelle mondiale, de rares cas de malformations congénitales touchant différentes parties du corps, y compris des fissures palatines et des malformations des membres, ont été signalés chez les enfants de patientes ayant reçu cet agent. Certaines de ces patientes prenaient plusieurs médicaments durant leur grossesse. Comme on n'a pu dégager aucun profil à partir des malformations signalées et que le taux de référence des malformations congénitales est de 2 à 3 %, aucun lien ne peut être établi avec la prise de salbutamol.

Travail et accouchement : D'après certaines publications, le salbutamol par voie orale a retardé les contractions prématurées, mais il n'existe pas d'études bien contrôlées qui montrent que le médicament arrête le travail prématuré ou prévient l'apparition des contractions à terme. Par conséquent, la prudence est de mise quand on prescrit VENTOLIN® (sulfate de salbutamol) en liquide pour voie orale à une femme enceinte pour soulager un bronchospasme, afin d'éviter d'interférer avec la contractilité utérine.

Femmes qui allaitent : Puisque le salbutamol passe probablement dans le lait maternel et qu'on a observé un effet tumorigène chez l'animal, on doit prendre la décision d'arrêter soit le traitement, soit l'allaitement, selon l'importance que revêt la prise du médicament pour la santé

de la mère. On ignore toutefois si le salbutamol présent dans le lait maternel exerce des effets nocifs sur le nouveau-né.

Pédiatrie : De rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont été associés à l'administration de sulfate de salbutamol chez l'enfant.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, la réponse du patient au traitement doit être suivie selon les signes cliniques et à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

Surveillance et maîtrise de l'asthme

Si le patient ne répond plus à une dose de salbutamol qui était antérieurement efficace, il y a détérioration de l'état du patient. On doit alors communiquer sans tarder avec un médecin. Les patients doivent être avisés de ne jamais prendre plus que la dose recommandée.

En cas d'aggravation de l'asthme, il ne convient pas d'accroître l'usage du β_2 -agoniste seulement, surtout pendant une période prolongée. Il faut plutôt réévaluer le plan de traitement et envisager l'utilisation concomitante d'un anti-inflammatoire. Comme une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de mettre la vie du patient en danger, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager d'instaurer une corticothérapie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La nervosité et les tremblements sont les effets indésirables le plus fréquemment associées à l'emploi de VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) en liquide pour voie orale. Chez certains patients, VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale pourrait causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les stimulants des récepteurs β_2 -adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit. Quelques patients ressentent de la tension, qui est due non pas à une stimulation directe du SNC, mais plutôt aux effets du médicament sur les muscles squelettiques. D'autres effets indésirables ont également été signalés : céphalées, tachycardie, palpitations, crampes musculaires, insomnie, nausées, faiblesse et étourdissements.

Une vasodilatation périphérique et une faible augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque peuvent survenir chez certains patients. Des cas d'arythmies cardiaques (y compris fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) ont été signalés, habituellement chez des patients prédisposés.

Rarement, une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les β_2 -agonistes,

principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation. Parmi les autres effets indésirables rarement signalés, mentionnons : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficulté à uriner, hypertension, angine, vomissements, vertiges, stimulation du système nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate telles qu'œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, œdème oropharyngé, anaphylaxie et état de choc ont été signalées, mais très rarement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Sulfate de salbutamol | Réf. | Effet | Commentaire |
|---|------|---|--|
| Inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou antidépresseurs tricycliques | C | Peuvent potentialiser les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire. | Le salbutamol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des antidépresseurs tricycliques. |
| Autres bronchodilatateurs sympathomimétiques ou épinéphrine | C | Peuvent entraîner des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire. | On ne doit pas administrer conjointement du salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique ou de l'épinéphrine. Si d'autres médicaments adrénérgiques doivent être administrés, par une voie quelconque, à un patient qui utilise déjà du salbutamol, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence afin d'éviter des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire. Il faut que l'administration concomitante de ces médicaments soit adaptée aux besoins de chaque patient et non qu'elle soit effectuée de façon systématique. Si l'utilisation régulière d'une telle association s'impose, il faut envisager un autre traitement. |
| Bêtabloquants | C | Peuvent contrer l'action du salbutamol. | L'administration conjointe du salbutamol et des bêtabloquants, surtout les non-cardiosélectifs, comme le propranolol, est habituellement déconseillée. |

| | | | |
|-------------|---|---|--|
| Diurétiques | C | Peuvent entraîner des modifications du tracé ECG et/ou l'hypokaliémie bien que la pertinence clinique de ce phénomène ne soit pas connue. | Les modifications du tracé ECG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, p. ex.) peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de β -agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un β -agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium. |
| Digoxine | C | Le salbutamol peut entraîner une diminution des taux sériques de digoxine, bien que la pertinence clinique de ces observations chez les sujets atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du salbutamol et de la digoxine sur une base régulière soit inconnue. | Des diminutions moyennes des taux sériques de digoxine de 16 % et 22 % ont été observées après l'administration d'une dose unique de salbutamol par voie intraveineuse et par voie orale respectivement, chez des volontaires sains qui ont reçu de la digoxine pendant 10 jours. Il serait néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent de la digoxine et du salbutamol en concomitance. |

Légende: C = Énoncé de classe; É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient dont la réponse doit être surveillée régulièrement par le médecin prescripteur. Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel, le patient doit consulter immédiatement un médecin, car cela est un signe que son asthme s'aggrave sérieusement et qu'une réévaluation du traitement pourrait s'imposer.

Conformément aux lignes directrices canadiennes en vigueur sur le traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire (un corticostéroïde, p. ex.) doit être ajouté au schéma thérapeutique si le salbutamol doit être utilisé plus de trois fois par semaine pour le soulagement des symptômes (excluant son utilisation pour prévenir le bronchospasme induit par l'effort).

VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) en liquide pour voie orale n'est pas destiné aux patients qui manifestent un épisode aigu de bronchospasme. Les patients doivent toujours avoir sur eux du salbutamol sous forme d'aérosol ou d'inhalateur de poudre sèche pour pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas de crise d'asthme.

Lorsque VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale est prescrit, le patient doit être informé que l'effet du médicament peut durer de six à huit heures. Comme une dose excessive peut provoquer

des effets indésirables, la dose ou la fréquence des prises ne doivent être augmentées que selon les directives du médecin.

Il ne convient pas d'utiliser VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale chez l'enfant de moins de deux ans.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 5 à 10 mL (2 à 4 mg) trois ou quatre fois par jour.

Enfants de 6 à 12 ans : 5 mL (2 mg) trois ou quatre fois par jour.

Enfants de 2 à 6 ans : 0,25 mL (0,1 mg) par kg de poids corporel trois ou quatre fois par jour.

L'innocuité et l'efficacité de VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale n'ont pas été établies chez les enfants de moins de deux ans ni chez les enfants de deux à six ans qui suivent un traitement prolongé.

Chez les personnes âgées ou chez les patients qui sont particulièrement sensibles aux stimulants β -adrénergiques, il est conseillé d'instaurer le traitement à raison de 5 mL (2 mg), trois ou quatre fois par jour.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il constate cet oubli. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et reprendre l'horaire habituel des prises.

Administration

VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale ne doit être administré que par voie orale.

Il n'est pas recommandé de diluer VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale avec du sirop BP ou une solution de sorbitol, car cela pourrait entraîner la précipitation de l'épaississant cellulosique.

VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale peut être dilué avec de l'eau purifiée BP à 50 % vol/vol. Le mélange qui en résulte doit être protégé de la lumière et utilisé dans les 28 jours qui suivent.

Des études ont montré qu'une dilution de VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale à 50 % vol/vol permet de se prémunir adéquatement contre la contamination bactérienne. Cependant, pour éviter la possibilité d'une contamination bactérienne excessive, l'eau purifiée utilisée pour la dilution doit avoir été préparée récemment sinon elle doit avoir été bouillie et refroidie immédiatement avant l'utilisation.

Le mélange du sirop de salbutamol avec d'autres préparations liquides n'est pas recommandé.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les signes et les symptômes les plus courants d'un surdosage de salbutamol sont des manifestations passagères régies sur le plan pharmacologique par les bêta-agonistes (voir les sections Mises en garde et précautions et Effets indésirables). Un surdosage peut causer les effets suivants : vasodilatation périphérique ainsi qu'irritabilité accrue des muscles squelettiques, hypokaliémie, tachycardie, arythmie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

Des nausées, des vomissements et l'hyperglycémie ont été signalés, surtout chez des enfants et quand il s'agissait d'un surdosage de salbutamol par voie orale.

Traitement

On doit envisager d'interrompre l'administration du médicament et d'instaurer le traitement symptomatique approprié. En cas de surdosage, on doit procéder au lavage gastrique. Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation d'un bêtabloquant, choisi de préférence parmi les agents relativement cardiosélectifs (p. ex., le métoprolol, l'aténolol) tout en gardant présent à l'esprit le risque de déclenchement d'une crise d'asthme.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

En stimulant les récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire, le salbutamol produit une bronchodilatation. Son action se traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire comme le démontrent les mesures spirométriques.

Une diminution mesurable de la résistance des voies respiratoires s'observe habituellement 30 minutes après l'administration par voie orale d'une dose de sulfate de salbutamol. L'effet maximal sur la fonction pulmonaire s'obtient généralement après deux à trois heures, et une bronchodilatation significative persiste pendant six heures ou plus.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 à 25 °C. Garder hors de la portée des enfants.

Craint la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VENTOLIN[®] (sulfate de salbutamol) en solution liquide pour voie orale est un liquide limpide, incolore, à saveur d'orange, contenant 0,4 mg de salbutamol par mL. Il est présenté en flacons de polyéthylène haute densité de 250 mL. Chaque flacon est muni d'un bouchon de polypropylène blanc, garni de carton et de vinyle.

VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale contient du sulfate de salbutamol et les excipients suivants : acide citrique anhydre, acide citrique en solution, hydroxypropylméthylcellulose, saveur d'orange, eau purifiée, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, cyclamate de sodium et hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

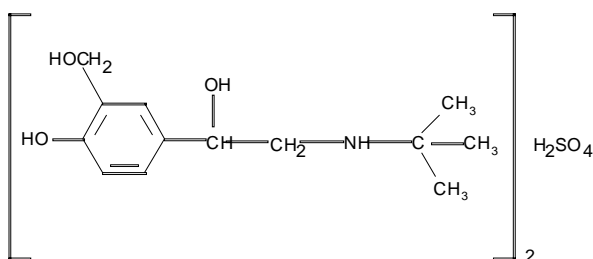
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate de salbutamol

Nom chimique : α^1 -[(*tert*-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-*m*-xylène- α, α' -diol sulfate (2:1)
(sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3]_2 \text{H}_2\text{SO}_4$, 576,71

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le sulfate de salbutamol est une poudre blanche ou presque blanche, inodore ou presque.

Solubilité : Il est soluble dans 4 parties d'eau et légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), le chloroforme et l'éther.

Valeur du pH : Une solution de sulfate de salbutamol à 5 % dans l'eau distillée possède un pH de 4,3.

Valeur du pKa : 9,3 et 10,3

Coefficient de distribution : Le coefficient de distribution du salbutamol entre l'octanol et l'eau, déterminé par HPLC, est de -0,5 (échelle logarithmique) à un pH de 7,42 et à la température ambiante.

Point de fusion : Le salbutamol se décompose, en fondant, à environ 155 °C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Le salbutamol exerce une action relativement sélective sur les récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses bronchiques et vasculaires. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol, administré à une dose intraveineuse de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine.

Chez les chiens anesthésiés, le salbutamol a été 5 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles squelettiques.

Dans des préparations isolées d'oreillette de cobayes, le salbutamol a été 500 et 2 500 fois moins puissant que l'isoprénaline pour ce qui est d'accroître le taux et la force de contraction, respectivement.

L'administration de salbutamol en aérosol à la dose de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pendant une minute à des cobayes a empêché le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine, sans causer d'effet sur la fréquence cardiaque.

Chez le chat et le chien anesthésiés, le salbutamol a empêché l'apparition du bronchospasme que provoque la stimulation du vague, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Des études comparant l'effet du salbutamol à celui de l'isoprénaline sur des préparations isolées de muscle papillaire de chien, d'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet minimal sur les récepteurs β -adrénergiques du cœur.

Chez six chiens ayant un pontage cardiaque droit, le salbutamol, à raison de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien. Dans de récentes études réalisées chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens, des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées quand des β -agonistes et des méthylxanthines ont été administrés concurremment. La portée de ces résultats chez l'humain n'est pas établie.

Pharmacologie humaine

Une seule dose de 5 mg de salbutamol administrée par voie orale a produit une augmentation du VEMS plus grande que celle obtenue par l'inhalation de 200 μg d'isoprénaline. Cet effet a été maintenu pendant plus de cinq heures, le début d'action ayant été obtenu après 15 minutes et l'effet maximal au bout de trois heures. Le salbutamol n'est pas inactivé par la catéchol-o-méthyl-transférase, ce qui contribue à son action prolongée.

Après l'administration par voie orale, chez l'humain, de sulfate de salbutamol marqué au tritium, le taux plasmatique maximal a été atteint en l'espace de 2,5 heures, et a baissé avec une demi-vie d'élimination terminale de trois à cinq heures. Environ 70 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine dans les 24 heures.

Le sulfate de salbutamol, administré par voie orale à des volontaires sains à une dose de 4 mg, a entraîné une élévation du taux plasmatique d'insuline, de glucose et des acides gras non estérifiés, n'a pas eu d'effet sur les taux de triglycérides et a abaissé les taux de potassium sérique.

On a constaté, chez des asthmatiques, que le salbutamol administré par voie orale, en aérosol ou par voie intraveineuse, a été métabolisé en son ester 4'-o-sulfate. Le salbutamol libre et le métabolite ont tous deux été excrétés dans l'urine; la proportion entre les deux variait selon la voie d'administration, ce qui semble indiquer que le métabolisme s'est fait dans l'intestin et/ou le foie. Les essais pharmacologiques ont montré que le métabolite avait une action stimulante négligeable et une activité bloquante nulle sur les récepteurs β -adrénergiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

| Espèce (n) | DL ₅₀ orale | DL ₅₀ intraveineuse |
|-------------|------------------------|--------------------------------|
| Souris (10) | > 2 000 mg/kg | 72 mg/kg |
| Rat (10) | > 2 000 mg/kg | 60 mg/kg |

| Rat (n) | DL ₅₀ intrapéritonéale |
|------------------------|-----------------------------------|
| Nouveau-né (155) | 216 mg/kg |
| Tout juste sevré (100) | 524 mg/kg |
| Âgé de 6 semaines (90) | 437 mg/kg |

(Nombre d'animaux entre parenthèses)

La mort, précédée de cyanose et de convulsions, est généralement survenue dans les quatre heures qui ont suivi l'administration du médicament. La fréquence respiratoire a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde

Lapins, chats et chiens ont tous survécu à une dose unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Rats : Des rats ont reçu quotidiennement, par voie orale, des doses croissantes de salbutamol (de 0,5 mg/kg à 25 mg/kg). Aucune modification hématologique significative n'a été enregistrée, sauf une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de l'AST étaient élevées, celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses plus élevées, les hypophyses contenaient, dans la fente hypophysaire, une plus grande quantité de matériel positif pour l'adénome.

Chiens : Des chiens ont reçu quotidiennement, par voie orale, des doses croissantes de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg de salbutamol. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué après 16 semaines de traitement, quelle que soit la dose. La numération plaquettaire a augmenté après 8 semaines, à la plus forte dose. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié de façon importante. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amylicés dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de

1 000 µg de salbutamol en aérosol pendant trois mois n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ni du cœur.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité à long terme ont été effectuées dans deux centres séparés. Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, par voie orale, 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; 50 rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines; et 50 rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/jour, pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que la fréquence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Chez la souris, aucune tumeur de ce genre n'a été observée.

Mutagénicité

Des tests *in vitro* utilisant quatre micro-organismes n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

Carcinogénicité

Dans une étude de deux ans menée chez le rat, le sulfate de salbutamol, à des doses correspondant à 111, 555 et 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain, a causé une augmentation significative, liée à la dose, de la fréquence du léiomyome bénin du mésovarium. Dans une autre étude, l'effet a été bloqué par l'administration concomitante de propranolol. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'est pas connue. Une étude de 18 mois menée chez la souris et une étude, menée la vie durant, chez le hamster n'ont fourni aucune preuve d'oncogénicité.

Tératogénicité

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez la souris quand il a été administré à des doses équivalant à 14 fois la dose en aérosol recommandée chez l'humain; administré par voie sous-cutanée, à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'enfant (21 kg) et à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'humain.

Dans une étude de reproduction menée chez la souris CD-1, le salbutamol (0,025, 0,25 et 2,5 mg/kg par voie sous-cutanée, soit 1,4, 14 et 140 fois, respectivement, la dose maximale par inhalation chez l'humain) a provoqué des fissures palatines chez 5 des 111 fœtus (soit 4,5 %) à une dose de 0,25 mg/kg et chez 10 des 108 fœtus (soit 9,3 %) à une dose de 2,5 mg/kg. Aucune fissure n'a été observée chez les fœtus provenant de mères ayant reçu du salbutamol à 0,025 mg/kg. Des fissures palatines ont également été observées chez 22 des 72 fœtus (soit 30,5 %) provenant de mères ayant reçu 2,5 mg/kg d'isoprénaline (groupe témoin positif).

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de salbutamol à raison de 0,5, 2,32, 10,75 ou 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucune anomalie significative chez les fœtus. À la plus forte dose, cependant, il y a eu augmentation de la mortalité néonatale. Aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats n'a été observé.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, par voie orale, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 ou 10,75 mg/kg/jour. À la

dose de 50 mg/kg/jour, soit 78 fois la dose maximale orale recommandée chez l'humain, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

RÉFÉRENCES

1. Ahrens RC, Smith GD. Albuterol: an adrenergic agent for use in the treatment of asthma pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. *Pharmacotherapy* 1984; 4(3):105-121.
2. Anon. Salbutamol: a review. *Drugs* 1971; 1:274-302.
3. Connolly NM. Dosage of oral salbutamol in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1971; 46(250):869-871.
4. Evans ME, Walker SR, Brittain RT, Paterson JW. The metabolism of salbutamol in man. *Xenobiotica* 1973; 3(2):113-120.
5. Fletcher CM, Herxheimer He. Salbutamol: Proceedings of an international symposium. *Postgrad Med J* 1971; 47(suppl):3-133.
6. Fournet JP, Dupard MC. Study of Ventolin syrup in children. *Medecine Infantile* 1978; 85(4):553-559.
7. Groggins RC, Lenney W, Milner AD, Stokes GM. Efficacy of orally administered salbutamol and theophylline in pre-schoolchildren with asthma. *Arch Dis Child* 1980; 55(3):204-206.
8. Kamburoff PL, Rime FJ. Oral and inhaled salbutamol as a bronchodilator. *Br J Dis Chest* 1970; 64(1):46-54.
9. Legge JS, Gaddie J, Palmer KN. Comparison of two oral selective beta2-adrenergic stimulant drugs in bronchial asthma. *Br Med J* 1971; 1(750):637-639.
10. Lin MT, Collins-Williams C. Oral salbutamol therapy of asthma in young children. *J Asthma Res* 1977; 15(1):1-3.
11. Pagtakhan RD, Simons FER. Efficacy and safety of salbutamol in asthmatic children aged 1 to 6 years. *Annals of Allergy* 1977; 38:295-308.
12. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Albuterol syrup in the treatment of the young asthmatic child. *Ann Allergy* 1981; 47(3):143-146.
13. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Oral albuterol in the treatment of childhood asthma. *Pediatrics* 1982; 69(4):397-403.
14. Taylor MW, Gaddie J, Murchison LE, Palmer KN. Metabolic effects of oral salbutamol. *Br Med J* 1976; 1(6000):22.
15. Vialatte J. Le sirop de Ventoline dans le traitement de l'asthme infantile. *Rev Int Ped* 1977; 76:57-60.

16. Walker SR, Evans ME, Richards AJ, Paterson JW. The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13(6):861-867.
17. Warrell DA, Robertson DG, Howes JN, Conolly ME, Paterson JW, Beilin LJ *et al.* Comparison of cardiorespiratory effects of isoprenaline and salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br Med J* 1970; 1(688):65-70.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr VENTOLIN®

sulfate de salbutamol en liquide pour voie orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de VENTOLIN® en liquide pour voie orale, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VENTOLIN® en liquide pour voie orale. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Seul un médecin peut vous prescrire ce médicament. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit un médicament appelé VENTOLIN® (sulfate de salbutamol) en liquide pour voie orale, utilisé pour aider à soulager les troubles respiratoires chez les personnes souffrant :

- d'asthme
- d'autres maladies pulmonaires.

Les effets de ce médicament :

Le salbutamol est un médicament faisant partie du groupe des bronchodilatateurs. Il agit en calmant les spasmes dans les petites voies respiratoires des poumons, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager les serremments de poitrine, la respiration sifflante et la toux, pour que vous puissiez respirer plus facilement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas VENTOLIN® en liquide pour voie orale si :

- vous êtes allergique au salbutamol ou à un des ingrédients de la préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »).
- votre cœur bat plus rapidement qu'à la normale.

L'ingrédient médicinal est :

VENTOLIN® en liquide pour voie orale contient du sulfate de salbutamol.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

VENTOLIN® en liquide oral contient les ingrédients suivants : acide citrique anhydre, acide citrique en solution, hydroxypropylméthylcellulose, saveur d'orange, eau purifiée, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, cyclamate de sodium et hydroxyde de sodium.

La présentation :

VENTOLIN® en liquide pour voie orale est une solution lipide, incolore à saveur d'orange contenant 0,4 mg de

salbutamol par mL. VENTOLIN® en liquide pour voie orale est présenté en flacons de plastique de 250 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser VENTOLIN® en liquide pour voie orale si :

- vous avez déjà cessé de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- vous êtes actuellement traité pour un problème de thyroïde;
- vous êtes actuellement traité pour l'hypertension ou un trouble cardiaque;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez des antécédents de convulsions.

Si vous remarquez une aggravation de l'essoufflement ou du sifflement respiratoire, dites-le à votre médecin le plus tôt possible. Si vous n'obtenez plus un aussi bon soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique que d'habitude, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et qu'il nécessite l'ajout d'un autre type de médicament.

Votre médecin peut décider de ne pas vous prescrire ce médicament au cours des trois premiers mois de votre grossesse ni durant la période d'allaitement. Cependant, il peut arriver que, dans certaines circonstances, votre médecin en décide autrement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez [agents contre la dépression et les allergies, autres médicaments dégagant les voies respiratoires (p. ex. autres médicaments contre l'asthme), agents pour stabiliser la tension artérielle ou pour traiter le cœur, diurétiques, etc.], y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance et les produits de naturopathie et de médecine douce.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 5 à 10 mL (2 à 4 mg) 3 ou 4 fois par jour.

Enfants (de 6 à 12 ans) : 5 mL (2 mg) 3 ou 4 fois par jour.

Enfants (de 2 à 6 ans) : 0,25 mL (0,1 mg) par kg de poids corporel 3 ou 4 fois par jour.

VENTOLIN[®] en solution liquide pour voie orale ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Chez les personnes âgées ou chez les patients qui sont particulièrement sensibles aux stimulants bêta-adrénergiques, il convient d'instaurer le traitement à raison de 5 mL (2 mg) 3 ou 4 fois par jour.

Dose habituelle :

L'effet de VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale peut durer de 6 à 8 heures. N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans en informer d'abord votre médecin.

Si vous devez prendre VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale régulièrement plus de deux fois par jour ou pendant une période prolongée pour obtenir le soulagement de vos symptômes, un anti-inflammatoire doit être ajouté à votre plan de traitement.

VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale n'est pas destiné aux patients qui subissent une crise d'asthme. Les patients doivent toujours avoir sur eux du salbutamol sous forme d'aérosol ou d'inhalateur de poudre sèche pour pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas d'une crise d'asthme.

Surdose :

Si vous prenez une dose de VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale plus importante que celle qui est prescrite, avertissez votre médecin sans tarder ou communiquez avec l'hôpital le plus proche ou encore avec votre centre antipoison.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose du médicament, prenez-la dès que vous constatez cet oubli. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire habituel des prises. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Il arrive, très occasionnellement, que des personnes ressentent un léger tremblement ou un mal de tête ou remarquent que leur cœur bat un peu plus rapidement et/ou fortement que d'habitude après avoir utilisé VENTOLIN[®]. Des crampes musculaires peuvent survenir, mais très rarement. Ces effets disparaissent généralement en quelques heures, mais vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible. Si vous avez des douleurs à la poitrine, si vous sentez que votre rythme cardiaque est irrégulier ou si vous vous sentez mal par ailleurs ou si vous éprouvez des symptômes inexplicables, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu après la prise de VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Si vous remarquez que votre essoufflement et votre respiration sifflante s'intensifient brusquement peu après avoir pris VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale, informez-en votre médecin dès que possible.

Certaines personnes peuvent être allergiques aux médicaments. Si vous présentez l'un des symptômes suivants peu après avoir utilisé VENTOLIN[®] en liquide pour voie orale, **cessez** de prendre ce médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin :

- Respiration sifflante et douleur ou serrement à la poitrine d'apparition soudaine;
- Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
- Boursoufflement de la peau ou urticaire n'importe où sur le corps.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à une température de 15 à 25 °C. Gardez hors de la portée des enfants.

Craint la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
 par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. **NE LE JETEZ DONC PAS** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.

7333 Mississauga (Ontario)

L5N 6L4

1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 31 octobre 2007

© 2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® *VENTOLIN* est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.