

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-IPRATROPIUM STERINEBS

et

PrMYLAN-IPRATROPIUM SOLUTION

(Bromure d'ipratropium en solution pour inhalation)
à 0,025 % (250 µg/mL)

BRONCHODILATATEUR

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
Canada M8Z 2S6

DATE DE RÉVISION :
le 15 décembre 2010

N° de contrôle : 142044

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE	10
MÉCANISMES D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ÉTUDES CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L’INTENTION DU PATIENT	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L’INTENTION DU PATIENT	32

PrMYLAN-IPRATROPIUM STERINEBS

et

PrMYLAN-IPRATROPIUM SOLUTION

(Bromure d'ipratropium en solution pour inhalation)

à 0,025 % (250 µg/mL)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Solution pour inhalation à 0,025 % (250 mcg/mL) en fioles de plastique de 1 mL ou à 0,050 % (500 mcg/2 mL) en fioles de plastique de 2 mL ou à 0,025 % (250 mcg/mL) en flacons de 20 mL	Chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium et EDTA de disodium. <i>Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement..</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium), seul ou en association avec un β_2 -stimulant en solution, est indiqué :

- comme bronchodilatateur dans le traitement des exacerbations aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, comme la bronchite chronique et l'emphysème, ou dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé. MYLAN-IPRATROPIUM (ipratropium en solution) administré en association avec un β_2 -stimulant en solution, tel que le fénotérol ou le salbutamol, est également indiqué dans le traitement des crises d'asthme aiguës. Celui-ci s'administre à l'aide d'un nébuliseur à air comprimé ou à oxygène.

Pédiatrie

L'efficacité et l'innocuité de MYLAN-IPRATROPIUM chez les enfants de moins de cinq ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium), à l'un de ses ingrédients ou aux dérivés de l'atropine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La solution MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) en flacon multidose de 20 mL contient des agents de conservation (chlorure de benzalkonium et EDTA de disodium). Il a été signalé que ces agents de conservation pouvaient provoquer une bronchoconstriction chez certains patients aux voies aériennes hyperréactives.

Les fioles unidoses ne contiennent pas d'agents de conservation.

MYLAN-IPRATROPIUM ne doit pas être utilisé seul pour calmer une crise d'asthme aiguë, car le médicament possède un début d'action plus lent que celui d'un β_2 -stimulant.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration de la solution pour inhalation MYLAN-IPRATROPIUM, comme en témoignent les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'œdème oropharyngé et d'anaphylaxie observés.

La solution MYLAN-IPRATROPIUM (en flacon et Sterinebs) est destinée uniquement à l'inhalation au moyen d'un dispositif de nébulisation approprié et ne doit pas être ingérée ni administrée par voie parentérale.

Les patients doivent être formés à l'utilisation du nébuliseur.

Il faut veiller à ne pas projeter accidentellement la solution dans les yeux.

MYLAN-IPRATROPIUM (solution d'ipratropium) doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'un glaucome, d'une hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire et d'une obstruction du col de la vessie.

Si la réponse à MYLAN-IPRATROPIUM diminue, le patient doit consulter son médecin.

MYLAN-IPRATROPIUM doit être administré en association avec un β_2 -stimulant chez les patients atteints d'asthme aigu grave.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Oreille/nez/gorge

GLAUCOME À ANGLE FERMÉ

Il faut veiller à ce que le masque du nébuliseur épouse bien le visage du patient de manière à ce que la solution nébulisée n'atteigne pas les yeux. L'administration d'une solution d'ipratropium et de β_2 -stimulant à l'aide d'un nébuliseur doit être évitée chez les patients atteints d'un glaucome ou ayant une chambre antérieure étroite, à moins de prendre certaines mesures (par

exemple, le port de lunettes de natation ou l'utilisation d'un nébuliseur muni d'un embout buccal) pour s'assurer que la solution nébulisée n'atteigne pas les yeux. Des cas isolés de complications oculaires (mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé) ont été signalés lorsque le bromure d'ipratropium nébulisé seul ou en association avec un β_2 -stimulant a atteint les yeux.

Une douleur ou un inconfort oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou images colorées associés à des rougeurs oculaires en raison d'une congestion conjonctivale et un œdème cornéen peuvent être indicateurs d'un glaucome à angle fermé aigu. En cas d'aggravation d'un glaucome ou de crise de glaucome aiguë, il convient de prendre les mesures habituelles pour traiter cette affection.

Gastro-intestinaux

Les patients atteints de fibrose kystique pourraient être plus susceptibles de présenter des troubles de la motilité gastro-intestinale.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de MYLAN-IPRATROPIUM en aérosol pour inhalation pendant la grossesse n'a pas été établie. Les bienfaits de l'administration de MYLAN-IPRATROPIUM et les risques possibles pour le fœtus doivent être soupesés en présence de grossesse confirmée ou soupçonnée. Les études menées chez le rat, la souris et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Femmes qui allaitent :

Aucune étude n'a été menée spécifiquement sur l'excrétion de ce médicament dans le lait maternel. Les bienfaits de l'administration de MYLAN-IPRATROPIUM en aérosol pour inhalation pendant l'allaitement et les effets possibles sur le nourrisson doivent être soupesés.

Pédiatrie :

L'efficacité et l'innocuité de MYLAN-IPRATROPIUM chez les enfants de moins de cinq ans n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

À l'instar d'autres traitements par inhalation, les effets secondaires observés à l'emploi sont la toux, une irritation locale et un bronchospasme provoqué par l'inhalation. Dans de très rares cas, on a observé une exacerbation des symptômes.

Les effets indésirables, qui ne sont pas de nature respiratoire, les plus fréquemment signalés dans les essais cliniques étaient : mal de tête (céphalée), motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée et vomissements), étourdissements et sécheresse de la bouche/gorge.

On a examiné le profil des effets indésirables chez un total de 214 patients recevant une solution de bromure d'ipratropium, dont 94 patients recevaient du bromure d'ipratropium en plus d'un β_2 -agoniste seul. De plus, la fréquence des réactions indésirables signalées comme étant possiblement liées au traitement par bromure d'ipratropium a été étudiée dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 12 semaines auprès de 219 patients atteints d'une MPOC.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

ADMINISTRATION D'URGENCE

La fréquence des effets indésirables observés chez 214 patients ayant reçu du bromure d'ipratropium en solution est la suivante :

EFFET INDÉSIRABLE	% DE PATIENTS
Sécheresse de la bouche ou de la gorge	9,3
Mauvais goût	5,1
Tremblements	4,2
Aggravation des symptômes	4,2
Sensation de brûlure oculaire	0,9
Nausées	0,9
Transpiration excessive	0,9
Toux	0,9
Céphalées	0,5
Palpitations	0,5

L'effet indésirable jugé le plus grave est l'aggravation des bronchospasmes. Il a concerné huit patients traités par le bromure d'ipratropium en solution en monothérapie, dont six ont abandonné l'étude clinique.

Un bronchospasme a été observé chez trois patients atteints d'asthme aigu grave traités par le bromure d'ipratropium en solution en monothérapie. Chez deux de ces patients, le bronchospasme a cessé après l'instauration du traitement par un β_2 -agoniste sympathomimétique en solution. Le troisième patient n'a reçu aucun autre traitement.

Le tableau ci-dessous compare l'incidence des effets indésirables avec l'association bromure d'ipratropium / β_2 -stimulants (fénotérol ou salbutamol) en solution à celle associée à un β_2 -stimulant en monothérapie.

EFFET INDÉSIRABLE	BROMURE D'IPRATROPIUM + β₂-STIMULANTS (% de 94 patients)	β₂-STIMULANTS (% de 96 patients)
Tremblements	31,9	26,0
Sécheresse de la bouche	16,0	28,1
Mauvais goût	16,0	13,5
Vomissements	2,1	2,1
Palpitations	2,1	1,0
Maux de tête	1,1	2,1
Toux	1,1	0,0
Bouffées vasomotrices	1,1	0,0
Vertiges	0,0	1,0
Engourdissement des jambes	0,0	1,0

ADMINISTRATION PROLONGÉE

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement par l'ipratropium observés chez 219 patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ayant pris part à des essais cliniques contrôlés de longue durée (12 semaines) est la suivante :

EFFET INDÉSIRABLE	% DE PATIENTS
Sécheresse de la bouche	2,7
Toux	1,8
Dyspnée	1,8
Céphalées	1,8
Rétention urinaire	1,4
Tremblements	0,9
Nausées	0,9
Palpitations	0,9
Douleurs oculaires	0,9

Parmi les effets indésirables signalés se manifestant chez au moins 1 % des sujets, on compte rhinite (0,9) et expectoration accrue (0,9 %).

Les autres réactions indésirables suivantes ont été signalées chacune chez un patient: bronchospasme, tachycardie et urticaire.

Les autres manifestations indésirables suivantes ont été observées chacune chez un patient : bronchite, douleur thoracique, dépression, fatigue, symptômes pseudo-grippaux, hypoesthésie, salivation excessive, insomnie, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite, somnolence.

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement pharmacologique observés chez plus d'un pour cent des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ayant pris part à des essais cliniques contrôlés de longue durée (12 semaines) comparant l'efficacité et l'innocuité de l'association bromure d'ipratropium/β₂-stimulant (métaprotérol ou salbutamol) à celles d'un β₂-stimulant en monothérapie est la suivante :

Effet indésirable	% DE PATIENTS	
	BROMURE D'IPRATROPIUM + β_2 -STIMULANT (n = 208)	β_2 -STIMULANT (n = 417)
Céphalées	4,3	1,7
Tremblements	3,8	3,4
Nervosité	3,8	1,9
Dyspnée	2,4	3,4
Sécheresse de la bouche	2,4	1,0
Bronchite	2,9	2,9
Vertiges	1,4	1,9
Toux	1,4	1,0
Altération du goût	1,9	1,2
Insomnie	1,9	0,2
Dysurie	1,0	0,2
Nausées	1,0	1,7
Vision anormale	0,5	1,2
Douleur thoracique	1,4	0,7
Constipation	1,4	0,0
Dysphorie	1,0	0,2
Dyspepsie	1,0	0,0
Bronchospasme	1,0	0,7
Pollakiurie	1,0	0,2

Effets indésirables moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 1%)

Des cas isolés d'effets oculaires, comme une mydriase, une élévation de la pression intraoculaire et un glaucome aigu, associés à la pénétration dans l'œil de bromure d'ipratropium nébulisé seul ou en association avec un β_2 -stimulant en solution, ont été signalés.

Certains effets secondaires tels que tachycardie et palpitations, tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire, troubles de l'accommodation oculaire, nausée et rétention urinaire ont été

réversibles, bien que le risque de rétention urinaire peut être accru chez les patients qui présentent déjà une obstruction du flux d'éjection.

On a signalé des effets secondaires oculaires (voir Mises en garde et précautions).

Réactions indésirables du médicament après sa mise en marché

Les données mondiales portant sur l'innocuité, incluant les données de pharmacovigilance, les signalements spontanés et les rapports documentés indiquent que les effets indésirables du bromure d'ipratropium, qui ne sont pas de nature respiratoire, les plus fréquemment signalés sont le mal de tête et la sécheresse de la bouche/gorge.

Des réactions d'hypersensibilité spontanées peuvent survenir suite à l'administration de bromure d'ipratropium. Des réactions de type allergique, telles qu'éruption cutanée, prurit, angio-œdème de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris œdème de Quincke), laryngospasme, œdème oropharyngé, bronchospasme, et réactions anaphylactiques peuvent survenir.

Des étourdissements ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

MYLAN-IPRATROPIUM doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments anticholinergiques en raison du risque d'effet additif.

MYLAN-IPRATROPIUM avec agents de conservation (en flacon multidose de 20 mL) ne doit pas être mélangé à de l'acide cromoglicique car la solution deviendrait trouble en raison de la formation de complexes entre les agents de conservation et l'acide cromoglicique. Si l'état du patient nécessite la prise d'acide cromoglicique, il faut l'administrer avec MYLAN-IPRATROPIUM (solution d'ipratropium) sans agent de conservation (c.-à-d., en fiole unidose).

Il a été montré que l'effet bronchodilatateur du bromure d'ipratropium s'ajoute à celui de la théophylline et des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (amines sympathomimétiques) dans le traitement d'urgence ou d'entretien de l'obstruction chronique réversible des voies aériennes. L'inhalation répétée de bromure d'ipratropium n'a pas été associée à une tolérance aux effets bronchodilatateurs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

L'aide médicale à l'arrêt du tabac doit être la première démarche dans le traitement des patients fumeurs atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), quel que soit le tableau clinique, qu'il s'agisse d'une bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit expiratoire) ou d'emphysème. L'arrêt du tabac a des retombées positives considérables sur la symptomatologie et il a été montré qu'il améliorait les chances de survie.

Chez l'adulte, la dose unitaire moyenne de MYLAN-IPRATROPIUM va de 250 à 500 µg. La dose recommandée de bromure d'ipratropium chez les enfants âgés de 5 à 12 ans est comprise entre 125 et 250 µg. Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de diluer la dose dans une solution physiologique salée stérile sans agents de conservation. Toutefois, le volume de MYLAN-IPRATROPIUM est impropre à la nébulisation dès qu'il est inférieur à 2 mL et doit être dilué dans une solution physiologique salée ou une autre solution pour nébulisation compatible, jusqu'à obtention d'un volume de remplissage total compris entre 2 et 5 mL (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

La nébulisation doit se faire sous un débit gazeux (oxygène ou air comprimé) de 6 à 10 L/minute jusqu'à nébulisation complète de la solution, une opération qui doit prendre entre 10 et 15 minutes. Les nébuliseurs utilisés avec masque facial ou embout buccal sont les suivants : Hudson Updraft™, Bennett Twin Jet®, DeVilbiss, Paris Compressors et Inspiron Mini-Neb®. Il faut suivre rigoureusement les consignes de nettoyage et d'entretien du fabricant du nébuliseur.

Le traitement par MYLAN-IPRATROPIUM (solution d'ipratropium) peut être répété toutes les quatre à six heures au besoin.

Les doses quotidiennes supérieures à 2 mg chez l'adulte doivent être administrées sous la supervision d'un médecin.

La dose recommandée de MYLAN-IPRATROPIUM (ipratropium en solution) dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique est de 500 µg trois ou quatre fois par jour.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, on doit prendre la prochaine dose au moment prévu. On ne doit pas prendre une dose supplémentaire.

SURDOSAGE

Des doses de bromure d'ipratropium en solution allant jusqu'à 1,2 mg (60 bouffées) ont été administrées à l'aide d'un inhalateur sans occasionner d'effets anticholinergiques généraux graves. Des manifestations systémiques mineures de l'action anticholinergique, y compris la sécheresse de la bouche, les troubles d'accommodation visuelle et une augmentation de la fréquence cardiaque peuvent survenir..

Il faut envisager l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase en présence de signes de surdosage anticholinergique grave.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MÉCANISMES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bromure d'ipratropium, un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine, est un agent anticholinergique aux propriétés bronchodilatatrices. Il commence à agir dans les cinq à quinze minutes suivant l'inhalation pour atteindre son effet optimal en l'espace d'une ou deux heures. L'effet se maintient pendant environ deux heures de plus avant de diminuer graduellement. Les signes d'une bronchodilatation sont toujours présents huit heures après l'inhalation.

Pharmacodynamie

Aucun signe de toxicité n'a été observé chez l'être humain après inhalation de fortes doses de bromure d'ipratropium. L'administration de 400 µg (10 fois la dose recommandée) en inhalation à 10 sujets en bonne santé n'a entraîné aucun changement au niveau du pouls, de la tension artérielle, de la pression intraoculaire, de la sécrétion salivaire, de l'accommodation visuelle ou à l'ECG. Aucun changement n'a non plus été observé au niveau du pouls et de la sécrétion salivaire dans une autre étude menée auprès de 12 volontaires en bonne santé ayant inhalé des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg.

Aucune des études particulières menées auprès de patients asthmatiques atteints de bronchite chronique ayant reçu des doses thérapeutiques normales n'a mis en évidence d'effet anticholinergique général. Dans une étude, 14 patients ont inhalé du bromure d'ipratropium à raison d'une dose de 40 µg 4 fois par jour pendant 45 jours, seul ou en association avec une dose orale de Berotec à raison de 5 mg 4 fois par jour. Aucun changement n'a été observé au niveau de l'acuité visuelle, de la pression intraoculaire, de la dimension de la pupille ou de l'accommodation visuelle. Des études sur la miction menées auprès de 20 patients de sexe masculin n'ont montré aucune différence de débit urinaire, de temps de miction total et de délai avant l'obtention du débit maximum entre les patients recevant le placebo et ceux recevant une dose de 40 µg de bromure d'ipratropium administrée 3 fois par jour pendant 3 jours.

La dégradation des capacités fonctionnelles pulmonaires chez les patients ayant reçu du bromure d'ipratropium à une dose thérapeutique dans le cadre des études cliniques a été évaluée. Le tableau ci-dessous indique le nombre de patients ayant présenté une baisse d'au moins 15 % du VEMS à un moment quelconque dans les deux heures suivant l'administration du médicament. Les données relatives aux agents utilisés en comparaison sont également indiquées.

Traitement	Incidence	
Solution saline ordinaire	15/90	(16,7 %)
Solution de bromure d'ipratropium	14/214	(6,5 %)
Bromure d'ipratropium en inhalateur	4/78	(5,1 %)
Berotec Solution	4/83	(4,8 %)
Solution de bromure d'ipratropium + Berotec Solution	1/81	(1,2 %)

Les études d'ajustement de la posologie de bromure d'ipratropium menées auprès de patients asthmatiques dont l'état était stable indiquent que l'amélioration maximale des capacités

fonctionnelles pulmonaires est obtenue avec une dose d'environ 250 µg chez les adultes et de 125 µg chez les enfants de plus de cinq ans.

Une étude pharmacologique clinique a comparé l'administration d'une seule dose de bromure d'ipratropium en inhalateur (80 mg) et de bromure d'ipratropium en solution (250 mg) chez 16 adultes asthmatiques dont l'état était stable. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements au regard de l'amélioration des capacités fonctionnelles pulmonaires sur une période de deux heures.

Tout un éventail d'épreuves de provocation ont été réalisées pour évaluer les effets protecteurs du bromure d'ipratropium. Le bromure d'ipratropium administré à des doses cliniques s'est révélé très efficace contre le bronchospasme provoqué par la méthacholine et l'acétylcholine, modérément efficace contre le bronchospasme provoqué par le propranolol et peu sinon nullement efficace contre le bronchospasme provoqué par l'histamine ou la sérotonine. Les études sur le bronchospasme d'effort ont donné des résultats variables. Certaines indiquent que le bromure d'ipratropium exerce peu ou pas d'effet protecteur contre le bronchospasme d'effort tandis que d'autres montrent que certains patients ont bénéficié d'une protection contre ce type de bronchospasme. Les résultats relatifs aux effets protecteurs du bromure d'ipratropium contre le bronchospasme provoqué par l'air froid sont également variables.

Les épreuves de provocation antigénique ont révélé que le bromure d'ipratropium conférait une certaine protection contre la réaction « précoce » de l'asthme allergique, mais non contre la réaction « tardive ».

Pharmacocinétique

Absorption :

Le bromure d'ipratropium est rapidement absorbé après inhalation orale d'une dose nominale de 40 µg administrée à partir d'un inhalateur-doseur pressurisé. La concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 32 pg/mL) est atteinte dans les 5 minutes suivant l'inhalation. L'effet thérapeutique du bromure d'ipratropium découle d'un mécanisme d'action qui se produit dans les voies respiratoires. Conséquemment, les temps d'absorption de la bronchodilatation et les paramètres pharmacocinétiques systémiques ne sont pas en parallèle. La biodisponibilité générale sur une période de 20 minutes après l'inhalation de 2 mg de bromure d'ipratropium à l'aide d'un inhalateur ultrasonique Mizer est estimée à 7 % de la dose. La biodisponibilité de la portion ingérée de la dose est d'environ 2 %.

Distribution :

L'administration intraveineuse de 1,0 mg de bromure d'ipratropium a mis en évidence une distribution rapide de la substance dans les tissus humains (demi-vie alpha d'environ 5 minutes) et une demi-vie de la phase terminale (ou bêta) de 3 à 4 heures. La concentration plasmatique de bromure d'ipratropium après inhalation était environ mille fois plus faible qu'avec des doses de puissance équivalente administrées par voie orale ou intraveineuse (15 et 0,15 mg, respectivement).

Les paramètres décrivant l'élimination du bromure d'ipratropium ont été calculés à partir des taux plasmatiques obtenus après administration intraveineuse. Un déclin biphasique rapide de la concentration plasmatique d'ipratropium a été observé. La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. La clairance totale du principe actif est de 2,3 L/minute. Environ 40 % de la clairance est rénale (0,9 L/min) et 60 %, non rénale, c'est-à-dire principalement hépatique. Le volume de distribution est de 338 L (soit environ 4,6 L/kg).

Du technétium radioactif a été administré en association avec du bromure d'ipratropium dans le cadre d'une étude d'ajustement de la posologie chez l'adulte. Le tableau ci-dessous indique les doses inhalées par le patient. Les chiffres pour l'inhalateur de bromure d'ipratropium correspondent aux estimations figurant dans les données publiées.

Dose disponible (µg)	Quantité inhalée par le patient (µg)	Dose atteignant les poumons (µg)
500	53	17,0
250	27	8,5
125	13	4,3
40 (inhalateur de bromure d'ipratropium)	40	4,4

Le médicament ne se fixe que faiblement (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'ion d'ipratropium ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui est logique compte tenu de la structure amine quaternaire de la molécule.

Métabolisme :

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'être humain, le rat et le chien. Toutefois, les principaux métabolites se fixent faiblement aux récepteurs muscariniques.

Excrétion :

Chez l'être humain, environ 70 % du médicament marqué au carbone 14 est excrété intact après administration intraveineuse. Un seul métabolite contient plus de 10 % de la radioactivité totale. L'élimination de l'ipratropium et de ses métabolites se fait principalement par les reins, et moins de 10 % de la dose intraveineuse totale est excrétée dans la bile ou les fèces. Cependant, après ingestion ou inhalation d'une dose de bromure d'ipratropium, jusqu'à 90 % de la dose radio-marquée est décelable dans les fèces, ce qui semble indiquer que le dépôt dans les poumons et l'absorption de la portion ingérée sont relativement faibles.

Trente-neuf pourcent de l'ingrédient actif est excrété par les reins suite à l'administration intraveineuse; après inhalation à partir d'un inhalateur-doseur, 4,4 % - 13,1 % du composé est excrété, inchangé, dans l'urine. Dépendamment de la préparation et de la technique d'inhalation employées, l'excrétion par voie rénale peut augmenter et atteindre jusqu'à 13 % de la dose (dose de 40 ou 80 µg), indiquant un dépôt plus important dans les voies respiratoires et une plus grande biodisponibilité.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'efficacité et l'innocuité du bromure d'ipratropium chez les enfants de moins de cinq ans n'ont pas été établies.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les fioles non ouvertes de solution MYLAN-IPRATROPIUM doivent être entreposées à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30°C).. Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile USP, la solution doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à température ambiante et dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

Un test de provocation contrôlé portant sur les agents de conservation a été mené conformément aux lignes directrices actuelles de l'USP en matière d'épreuves d'efficacité des agents de conservation. Les résultats indiquent que lorsque les flacons de solution de bromure d'ipratropium sont ouverts et refermés à plusieurs reprises, simulant l'utilisation par un patient, la solution reste stable pendant jusqu'à 28 jours, lorsque conservée à température ambiante (15° - 30°C).

La solution a été mélangée à Alupent, à Berotec ou à du sulfate de salbutamol (6 mg/mL, avec du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation) et diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium bactériostatique à 0,9 % (solution saline ordinaire, avec du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation) dans le cadre d'expériences de laboratoire réalisées dans des conditions contrôlées. Les mélanges sont restés stables pendant sept jours à la température ambiante. Il est recommandé d'utiliser uniquement des solutions stériles de chlorure de sodium bactériostatique à 0,9 % avec du chlorure de benzalkonium à 0,01 % comme agent de conservation pour maintenir la bonne concentration d'agent de conservation dans le mélange lors de la préparation.

L'innocuité des agents de conservation autres que le chlorure de benzalkonium n'a pas été établie.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Incompatibilités :

Le bromure d'ipratropium en solution avec agents de conservation (flacon multidose de 20 mL) ne doit pas être mélangé à de l'acide cromoglicique car la solution deviendrait trouble en raison de la formation de complexes entre les agents de conservation et l'acide cromoglicique. Si l'état du patient nécessite la prise d'acide cromoglicique, il faut l'administrer avec la solution d'ipratropium sans agent de conservation (en fiole unidose).

Fioles unidoses de 1 mL ou 2 mL :

Les fioles unidoses de solution MYLAN-IPRATROPIUM non ouvertes doivent être entreposées à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) à l'abri de la lumière. Au besoin, la

solution doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation et utilisée immédiatement. La solution résiduelle dans la fiole doit être jetée.

La solution est physiquement compatible avec les solutions d'Alupent (sulfate d'orciprénaline), de Berotec (bromhydrate de fénotérol) et de sulfate de salbutamol (6 mg/mL). Si un tel mélange est réalisé, il faut le diluer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation et l'utiliser immédiatement. Toute préparation inutilisée doit être jetée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

500 µg/2 mL

MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) à 500 µg/2 mL se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (2 mL) contenant du bromure d'ipratropium (0,025 %), conditionnée dans une fiole en plastique à usage unique. Chaque fiole contient 500 µg de bromure d'ipratropium au total. Boîtes de dix.

250 µg/mL

MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) à 250 µg/mL se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (1 mL) contenant du bromure d'ipratropium (0,025 %), conditionnée dans une fiole en plastique à usage unique. Chaque fiole contient 250 µg de bromure d'ipratropium au total. Boîtes de 20.

Flacons

MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) à 250 µg/mL se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (20 mL) contenant du bromure d'ipratropium (0,025 %) ainsi que du chlorure de benzalkonium (0,025 %) et de l'EDTA de disodium (0,05 %) comme agents de conservation, conditionnée dans un flacon en verre ambré muni d'un capuchon à vis.

Fioles unidoses : Bromure d'ipratropium à 250 µg/mL (0,025 %) dans une solution physiologique ordinaire (solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %]). Contient également de l'acide chlorhydrique.

Flacon de 20 mL : Bromure d'ipratropium à 250 µg/mL (0,025 %) dans une solution isotonique avec agents de conservation (chlorure de benzalkonium à 0,025 % et EDTA de disodium à 0,05 %).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

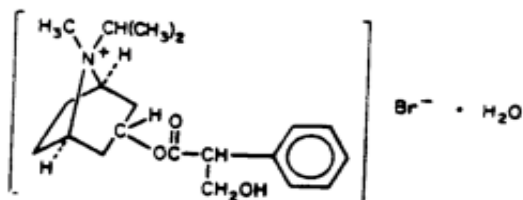
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance

Dénomination commune : Bromure d'ipratropium

Dénomination chimique : 8-azoniabicyclo [3.2.1] octane, 3-(3-hydroxy-1-oxo-2-phénylpropoxy)-8-méthyl-8-(1-méthyléthyl)-,bromide, monohydrate(endo,syn)-,(±)-.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₃₀BrNO₃•H₂O

Poids moléculaire : 430,4

Description : Substance cristalline blanche au goût amer, facilement soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la liaison est rapidement hydrolysée.

Point de fusion : 230°C avec décomposition

pH : Entre 5,0 et 7,5 dans une solution aqueuse à 1,0 %

ÉTUDES CLINIQUES

Dans plusieurs études contrôlées de 12 semaines menées auprès de patients sujets à des bronchospasmes consécutifs à une maladie pulmonaire obstructive chronique (bronchite chronique ou emphysème), une nette amélioration de la capacité fonctionnelle pulmonaire (augmentation de 15 % ou plus du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] et du débit expiratoire maximum 25-75 % [DEM_{25-75%}]) a été observée en l'espace de 15 minutes. Cette augmentation a culminé après une à deux heures et persisté pendant quatre à cinq heures chez la plupart des patients (entre 25 et 38 % des patients présentaient une augmentation du VEMS et du DEM_{25-75%} d'au moins 15 % au bout de sept à huit heures). Il a été montré que l'efficacité de la solution d'ipratropium bromure s'était maintenue tout au long de la période de 12 semaines. Une amélioration significative de la capacité vitale forcée (CVF) a également été mise en évidence.

D'autres études contrôlées d'une durée de 12 semaines ont été réalisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution d'ipratropium bromure en association avec une solution bronchodilatatrice d'orciprénaline ou de salbutamol, comparativement à l'innocuité et à l'efficacité de chacun de ces bêta-stimulants en monothérapie.

Le traitement d'association s'est traduit par une nette amélioration du VEMS, de la CVF et du DEM_{25-75%}. Avec le traitement d'association, la durée médiane de l'amélioration de 15 % du VEMS a été de cinq à sept heures; elle a été de trois à quatre heures chez les patients ayant reçu un bêta-stimulant en monothérapie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le bromure d'ipratropium est un agent anticholinergique qui, administré en aérosol, exerce principalement ses effets sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, il inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine après l'administration intraveineuse d'une dose efficace moyenne (DE₅₀) de 0,15 à 0,40 µg/kg, avec un effet passager sur la tension artérielle. En inhalation, environ 25 µg de bromure d'ipratropium inhibent à 50 % le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le chien, sans effet manifeste sur la tension artérielle, mais la durée d'action est plus longue comparativement à celle observée après administration intraveineuse. L'examen histologique de muqueuses bronchiques humaines après l'inhalation répétée de bromure d'ipratropium n'a mis en évidence aucune modification des cellules épithéliales, ciliées ou caliciformes. La clairance mucociliaire à court terme n'a pas été altérée par l'inhalation d'une dose de 200 µg de bromure d'ipratropium, ni chez les sujets en bonne santé ni chez les patients bronchitiques.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium en administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués sur plusieurs autres organes. Chez le chien, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium (d'efficacité équivalente à l'atropine). La dose équivalente efficace d'ipratropium administrée par voie orale était néanmoins 58 fois supérieure. Aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni aucune modification pathologique

n'a été enregistrée à l'ECG à des doses inhalées allant jusqu'à 8 mg. Dans une autre expérience menée chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses de bromure d'ipratropium a suffi pour faire varier la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais il a fallu en administrer 100 bouffées (40 µg/bouffée) à l'aide d'un aérosol-doseur pour obtenir une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien s'est trouvée efficacement inhibée par l'administration parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (comprises entre 0,001 et 0,032 mg/kg), mais en administration orale, la dose efficace était plus de 100 fois supérieure. Chez le chien, l'administration d'environ 65 bouffées (0,04 mg/bouffée) à l'aide d'un aérosol a réduit de moitié le débit salivaire. Dans le même ordre d'idée, les effets sur la sécrétion gastrique chez le rat ont mis en évidence une différence d'au moins 100 fois entre la dose efficace entérique et la dose efficace sous-cutanée.

La puissance des effets mydriatiques du bromure d'ipratropium administré par voie sous-cutanée chez la souris s'est avérée être quasiment équivalente à celle de l'atropine, mais elle était 10 à 20 fois moindre en cas d'administration par voie orale. Chez le lapin, le bromure d'ipratropium administré à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg n'a eu aucun effet sur le système nerveux central.

Chez la souris, l'administration sous-cutanée de bromure d'ipratropium a inhibé les effets sécrétoires de l'oxotrépine, un agoniste cholinergique. Des effets spasmolytiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalents sinon supérieurs à ceux de l'atropine ont été observés. Des tests *in vitro* sur le rectum isolé de cobaye ont révélé que le bromure d'ipratropium inhibait l'action spasmogène de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais non le spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques sur des préparations de vessies et d'intestins de chien *in situ*. Les doses intraveineuses de bromure d'ipratropium se sont révélées 500 fois plus puissantes que les doses administrées par voie orale ou intraduodénale. Le bromure d'ipratropium a été administré en inhalation avec un β_2 -sympathomimétique (bromhydrate de fénotérol). Chez le chien et le cobaye, ces agents ont exercé un effet inhibiteur additif sur le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine à une dose efficace moyenne (DE_{50}) de 19,8 µg (ipratropium), de 49,25 µg (fénotérol) et de 11,05 µg + 27,63 µg (ipratropium plus fénotérol). Chez le chien, l'administration de 50 µg de fénotérol en inhalation s'est traduite par une augmentation de 8 % de la fréquence cardiaque et par une augmentation de 16 % de la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dP/dt). L'ajout de 20 µg d'ipratropium aux 50 µg de fénotérol a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque et de la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dP/dt) de 8 et 9 %, respectivement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des investigations portant sur la toxicité aiguë ont été effectuées sur plusieurs espèces, tant des rongeurs que des non-rongeurs, pour des périodes d'observation de 14 jours.

ESPECES	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris		i.v.	13,5
Souris	M	i.v.	12,3
Souris	F	i.v.	15,0
Souris		s.-c	322
Souris		s.-c	300
Souris		orale	2 010
Souris		orale	1 038
Rat		i.v.	15,8
Rat		s.-c.	1 500
Rat		orale	4 000
Rat		orale	1 722

Les signes de toxicité sont une apathie, une réduction de la mobilité, une ataxie, une paralysie des muscles squelettiques, des convulsions cloniques et la mort consécutive à une insuffisance respiratoire. Les signes toxiques ont persisté pendant 3 heures suivant l'administration intraveineuse et pendant 8 jours suivant l'administration orale.

BROMURE D'IPRATROPIUM PLUS BROMHYDRATE DE FÉNOTÉROL
(RAPPORT 1:2,5)

ESPECES	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	i.v.	23,6
Souris	F	i.v.	26,2
Souris	M	orale	630
Souris	F	orale	650
Rat	M	i.v.	32,5
Rat	F	i.v.	32,5
Rat	M	orale	3 200
Rat	F	orale	2 450

Les signes de toxicité sont une respiration spasmodique, des convulsions toniques, cloniques et saltatoires, une sédation, une ataxie, des spasmes, une exophtalmie, une chromodacryorrhée, une réduction de la mobilité, des tremblements et l'obtention de résultats positifs au test sur lame. Des cas de mortalité tardive ont été signalés après l'administration orale seulement.

Des études sur la tolérance aiguë ont été menées chez le chien. Aucun décès n'a été constaté avec les doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg et avec les doses sous-cutanées allant jusqu'à 50 mg/kg. Les signes de toxicité sont une mydriase, une sécheresse des muqueuses buccale, nasale et oculaire, des vomissements, une ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et la mort consécutive à une insuffisance respiratoire.

Dans une étude évaluant la toxicité aiguë, des solutions de bromure d'ipratropium à 4 et 8 % ont été administrées en inhalation à des cobayes. Aucun signe de toxicité n'a été observé avec la solution à 4 %. En revanche, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg de bromure d'ipratropium) a entraîné la mort des animaux cinq heures après son administration.

Une étude évaluant la tolérance aiguë a été réalisée sur des rats auxquels on a administré du chlorure de benzalkonium (0,025 %) ou du chlorure de benzalkonium (0,025 %) et du bromure d'ipratropium (0,025 %) en inhalation pendant huit heures. Aucun signe clinique d'intolérance n'a été observé. Les résultats de l'autopsie et les examens histologiques (réalisés 16 heures et 14 jours après l'administration) ont également été négatifs.

Des chiens en bonne santé anesthésiés et hypoventilés ont toléré des doses de bromure d'ipratropium allant jusqu'à 200 bouffées (4 mg) sans qu'aucun changement ne soit observé à l'ECG et sans présenter de signes d'insuffisance cardiaque. Une diminution de la fréquence cardiaque a été observée. Des résultats similaires ont été observés chez des chiens ayant reçu une dose de bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse (10 mg/kg/minute) allant jusqu'à 1 550 mg/kg ou 1 000 mg/kg en plus de 200 bouffées de placebo en inhalation. Des baisses de la tension artérielle ont également été observées au cours de ces expériences.

Une étude sur la tolérance aiguë du bromure d'ipratropium administré à raison d'une dose maximale de 160 bouffées (3,2 mg) a été réalisée chez le rat. Aucun animal n'est mort. Aucune mort ni manifestation clinique n'a par ailleurs été observée chez les rats ayant reçu du bromure d'ipratropium (à raison d'une dose allant jusqu'à 3,2 mg/kg) en association avec du bromhydrate de fénotérol (à raison d'une dose allant jusqu'à 8 mg/kg) en inhalation (jusqu'à 320 bouffées).

TOXICITÉ SUBAIGUË

Orale :

Une étude de neuf semaines évaluant la toxicité subaiguë a été réalisée chez le rat. L'administration d'une dose de 10, 100 et 500 mg/kg n'a entraîné aucune manifestation pathologique en dehors d'une diminution de la prise alimentaire et d'un ralentissement de la croissance liés à la dose administrée.

Des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines), augmentées à 300 mg/kg par la suite, ont été administrées à des chiens dans le cadre d'une autre étude de quatre semaines. Les effets observés après l'administration des doses élevées et moyennes sont les suivants : mydriase, inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, inflammation trachéale et oculaire, diminution de

la prise alimentaire et perte de poids. Trois chiens sur six sont morts lorsque la dose est passée de 150 mg/kg à 300 mg/kg.

Une étude complémentaire de 13 semaines a été menée chez le chien. Pendant cette étude, l'administration de doses de 1,5, 3,0 et 15 mg/kg n'a entraîné aucun changement pathologique en dehors de l'inhibition de la sécrétion lacrymale associée à la dose, parallèlement à une kératoconjonctivite et à une sécheresse buccale.

Intraveineuse :

Une étude de 32 jours menée chez le rat a évalué l'association bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol à doses respectives de 1,32 et 3,32 µg/kg (groupe 1), de 8 et 20 µg/kg (groupe 2) et de 24 et 60 µg/kg (groupe 3). Des groupes ont également reçu 60 µg/kg de fénotérol (groupe 4) et 24 µg/kg d'ipratropium (groupe 5). Une augmentation de la fréquence cardiaque (liée à la dose chez tous les animaux traités) et une sécheresse des muqueuses buccale et nasale (groupes 3 et 5) ont été observées. Une élévation du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) (groupes 3 et 4), de créatine kinase (dans tous les groupes traités), de potassium (groupes 2, 3 et 4) et de cholestérol (groupes 3 et 4) a également été observée. Des lésions myocardiques ont été signalées chez un animal du groupe 3, et des changements au niveau des dépôts graisseux dans le foie chez un animal du groupe 4.

Sous-cutanée :

Des rats ont reçu des doses de 1, 10 et 100 mg/kg en injection sous-cutanée. Un animal est mort à la suite d'une paralysie de l'iléon dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mg/kg. Des réactions inflammatoires ont été observées au point d'injection.

Une étude de quatre semaines dans laquelle des chiens ont reçu des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les cinq derniers jours) a été réalisée. Une sécheresse des muqueuses buccale et nasale, une mydriase, une conjonctivite et une kératite associées à la diminution des sécrétions lacrymales ont été observées, de même qu'une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids. Un chien est mort dans le groupe recevant la dose la plus élevée. Des signes de lésions hépatiques ont été constatés chez deux des chiens ayant reçu la forte dose. Un faible poids testiculaire, un phénomène qui n'a pas été observé dans les études ultérieures, a également été constaté.

Inhalation :

Douze rats ont été exposés à du bromure d'ipratropium en aérosol à raison de 11,5 µg/L pendant une heure, quatre fois par jour pendant une période de sept jours. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été observé.

Dans une autre étude, l'administration de bromure d'ipratropium à raison de 128, 256 et 384 µg par rat et par jour pendant 30 jours n'a mis en évidence aucun signe de toxicité, hormis une

réaction inflammatoire sans gravité et l'apparition d'une fibrose et d'une hémorragie circonscrites au paramètre chez deux des neuf femelles du groupe ayant reçu les doses élevées. Ce phénomène n'a pas été observé au cours des études ultérieures.

Quatre singes rhésus ont reçu 500 µg de bromure d'ipratropium en inhalation, deux fois par jour (dose totale de 1 mg/jour) pendant sept jours. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été observé.

Dans une autre étude, un groupe de singes rhésus a reçu des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 µg/jour en inhalation pendant six semaines. Les tests comprenaient l'évaluation de la vitesse de transport mucociliaire et la fréquence des battements ciliaires. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été observé.

Des rats ont été exposés à une association de fénotérol et d'ipratropium deux, quatre et huit fois par jour. Des inhalateurs-doseurs contenant 50 µg de fénotérol et 20 µg d'ipratropium ont été activés dans la chambre d'exposition à raison de six doses par minute pendant 25 minutes sur une période de sept jours. Hormis une diminution de la prise alimentaire au cours des deux premiers jours dans le groupe ayant reçu la forte dose, aucun changement n'a été observé.

Une étude de 28 jours a évalué le fénotérol et l'ipratropium chez le chien, aux doses suivantes : 350 + 140 µg (groupe 3), 1 050 + 420 µg (groupe 4) et 3 150 + 1 260 µg (groupe 5). Une vasodilatation a été observée dans les groupes 4 et 5. La fréquence cardiaque des animaux traités a augmenté. Le taux de potassium a également augmenté dans le groupe 5, tandis que la concentration de glycogène dans le foie a augmenté chez quatre des six animaux du groupe 5 et chez deux des animaux du groupe 4.

Une autre étude de 13 semaines a évalué le traitement d'association par le fénotérol et l'ipratropium chez le chien à raison de 23 + 9 µg (groupe 1), de 160 + 64 µg (groupe 2) et de 1 100 + 440 µg (groupe 3). Une hyperémie périphérique et une sécheresse des muqueuses ont été observées chez tous les animaux traités. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été mise en évidence dans les groupes 1, 2 et 3. Cinq des 6 chiens appartenant au groupe 3 ont présenté des troubles de la conduction et de la formation de l'influx nerveux. Une faible augmentation du taux de glutamate pyruvate transaminase (GPT) dans les groupes 2 et 3 et de phosphatase alcaline dans les groupes 1, 2 et 3 a également été constatée. L'examen histologique a révélé une lésion des muscles papillaires du ventricule gauche chez un chien du groupe 3 ainsi qu'une infiltration graisseuse dans les hépatocytes centro-lobulaires chez les chiens des groupes 2 et 3.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Orale :

Deux études, l'une de six mois et l'autre d'un an, ont été menées sur des rats ayant reçu des doses de 6, 30 et 150 mg/kg. La dose la plus élevée a été augmentée à 200 mg/kg après 14 semaines. Une diminution de la prise alimentaire et un ralentissement de la croissance ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Dans ce même groupe, des cas de constipation

directement liée à la dose et ayant entraîné une coprostase grave et une dilatation des intestins ont été observés. Une hépatite toxique a également été observée chez quelques animaux du groupe ayant reçu la dose la plus élevée.

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens à raison de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la prise de poids corporel a été observée chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Une diminution de la prise alimentaire a été constatée chez les chiens ayant reçu une dose d'au moins 3 mg/kg. Des épisodes de vomissements ont été signalés dans tous les groupes traités. Une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale (cette dernière ayant dégénéré en kératoconjonctivite) a été observée. Une élévation du taux de SGPT et de SGOT (doses de 15 et 75 mg/kg), mais également du taux de phosphatase alcaline (dose de 75 mg/kg) a été notée. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez deux des chiens ayant reçu la dose la plus élevée. Une dégénérescence graisseuse du foie non proportionnelle à la dose administrée et variable d'un animal à l'autre a également été observée.

Inhalation :

Une étude de six mois a été menée sur des rats ayant reçu des doses de 128, 256 et 384 µg par jour. La fréquence des battements ciliaires, la mécanique ventilatoire et la composition gazeuse du sang ont été évaluées. La seule modification observée a été un ralentissement de la croissance lié à la dose administrée chez les animaux mâles uniquement.

Une étude de six mois évaluant la toxicité a été effectuée sur des singes rhésus ayant reçu des doses quotidiennes de 20, 800 et 1 600 µg en inhalation. Tous les résultats se sont révélés négatifs, y compris ceux des évaluations de la mécanique ventilatoire, de la fréquence des battements ciliaires et de la composition gazeuse du sang.

MUTAGÉNICITÉ :

Trois tests d'Ames, un test du micro-noyau chez la souris, une étude cytogénétique chez le hamster chinois et l'induction d'un élément létal dominant chez la souris ont été réalisés pour évaluer l'effet mutagène éventuel du bromure d'ipratropium. Deux de ces tests ont donné des résultats positifs (un test d'Ames et le test du micro-noyau) mais contestables puisqu'il a été impossible de reproduire ces résultats lors d'expérimentations ultérieures approfondies. L'étude cytogénétique a mis en évidence une augmentation du nombre de cassures de chromatides liée à la dose administrée, mais aucune autre aberration n'a été observée. La véritable signification de cette observation n'est pas connue. Tous les autres tests ont donné des résultats négatifs.

CARCINOGENICITÉ :

Des études évaluant la carcinogénicité du bromure d'ipratropium ont été réalisées chez la souris (pendant 107 semaines) et chez le rat (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à

6 mg/kg. Ces études ont montré que le bromure d'ipratropium n'exerçait aucun effet oncogène ni carcinogène.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Trois études tératologiques ont été réalisées, la première chez la souris, avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg, et les deux autres chez le rat, l'une avec des doses de 2 et 10 mg/kg et l'autre avec des doses de 10 et 20 mg/kg. Aucune de ces études n'a mis en évidence des anomalies fœtales dues au médicament.

Une étude semblable a été effectuée sur des lapins ayant reçu du bromure d'ipratropium par voie orale à raison de 2 et 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été observé.

Une étude tératologique sur des lapins ayant reçu des doses de 0,3, 0,9 et 1,8 mg/kg en inhalation n'a révélé aucun effet sur les paramètres d'évaluation de la portée ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Deux études tératologiques ayant évalué l'association fénotérol/ipratropium en inhalation chez le rat (exposition de 25 minutes, 8 fois par jour à une dose maximale de 7,5 mg de fénotérol et de 3,0 mg d'ipratropium) et chez le lapin (dose maximale de 3,0 mg de fénotérol et de 1,2 mg d'ipratropium) n'ont mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Une étude sur la fertilité a été réalisée sur des rats ayant reçu des doses orales de 5, 50 et 500 mg/kg administrées pendant 60 jours avant la gestation et au début de la gestation. Un retard de fertilité a été observé chez huit des 20 couples ayant reçu la dose de 500 mg/kg. Une grossesse nerveuse a également été observée chez cinq des 20 femelles ayant reçu la dose de 500 mg/kg. Le taux de conception s'est en outre trouvé réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé.

RÉFÉRENCES

1. Beasley GRW, Ratterty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (ATROVENT) nebuliser solutions. *Br Med J* 1987;294:1197-8.
2. Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; 107:605-8.
3. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Atrovent Solution (Ipratropium bromide) inhalation solution 0.025%. Product Monograph. Burlington, Ontario. June 9, 2009. Control number 128180.
4. Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985;88:24-9.
5. Chan CS, Brown IG, Kelly GA, Dent AG, Zimmerman PV. Bronchodilator responses to nebulized ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:103-5
6. Chan-Yeung M. The effect of Sch 1000 and disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. *Chest* 1977;71:320-3.
7. Cockroft DW, Ruffin RE, Hargreave FE. Effect of Sch 1000 in allergen-induced asthma, *Clin Allergy* 1978;8:361-72.
8. Cockroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Protective effect of drugs on histamine-induced asthma. *Thorax* 1977;32:429-437.
9. Davis A, Vickerson F, Worsley G, Mindorff G, Kazim F, Levison H. Determination of the dose response relationship for nebulized ipratropium in asthmatic children. *J Pediatr* 1984;105:1002-5.
10. Douglas NJ, Davidson I, Sudlow MF, Flenley DC. Bronchodilation and the site of airway resistance in severe chronic bronchitis 1979;34:51-6.
11. Anonymous. Ipratropium (ATROVENT) for airway obstruction. *Drug Ther Bull* 1980;18:59.
12. Engelhardt A. Pharmacology and toxicology of ATROVENT. *Scand J Respir Dis* 1979;60 (Suppl 103):110-115.
13. Jenkins CR, Chow GM, Fisher BL, Martin GE. Comparison of ipratropium bromide and salbutamol by aerosolized solution. *Aust NZ J Med* 1981;11:513-6.

14. Lenney W, Evans NAP. Nebulized salbutamol and ipratropium bromide in asthmatic children. *Br J Dis Chest* 1986; 80:59-65.
15. McIntosh D. A comparison between fenoterol/ipratropium bromide combinations and salbutamol administered as nebulizer solutions assessing dose-response and duration of action. *Pharmacotheputica* 1986;4:416-21.
16. Molkenboer JFWM, Lardenoge JG. The effect of ATROVENT in micturition function, double-blind cross-over study, *Scand J Respir Dis* 1979; 60(Suppl 103)154-158.
17. Pavia, Bateman JRM, Sheahan NF, Clarke SW. Effect of ipratropium bromide on mucociliary clearance and pulmonary function in reversible airways obstruction. *Thorax* 1979; 34:501-7.
18. Rebuck AS, Abboud R, Pare PD, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
19. Rominger KL. Chemistry and pharmacokinetics of ipratropium bromide. *Scand J Respir Dis* 1979;60(Suppl 103):116-126.
20. Ruffin RE, Cockcroft DW, Hargreave FE. A comparison of the protective effect of fenoterol and Sch 1000 on allergen-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:42-7.
21. Ruffin RE, Wolff RD, Dolovich MB, Rossman CM, Fitzgerald MB, Newhouse MT. Aerosol therapy with Sch 1000: Short-term mucociliary clearance in normal and bronchitic subjects and toxicology in normal subjects. *Chest* 1978; 73:501-6.
22. Sackner MA, Friedman M, Silva G, Fernandez R. The pulmonary hemodynamic effects of aerosols of isoproterenol and ipratropium in normal subjects and patients with reversible airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:1013-22.
23. Ward MJ, Macfarlane JH, Davies D. A place for ipratropium bromide in the treatment of severe asthma, *Br J Dis Chest* 1985; 79:374-8.
24. Ward MJ, Fentem PH, Roderick-Smith WH, Davies D. Ipratropium bromide in acute asthma. *Br Med J* 1981;282:598-600.
25. Proceedings from the Canadian Bronchitis Symposium. February 18-19, 1994. Recommendations on the Management of Chronic Bronchitis. *CMAJ*, suppl. Nov. 15, 1994. Vol. 151(10).

26. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of Smoking Intervention and the use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV₁: The Lung Health Study. JAMA. Nov. 16, 1994, Vol. 272. No. 19:1471-1556.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À
L'INTENTION DU PATIENT**

**Pr Mylan-Ipratropium
(Bromure d'ipratropium en solution pour inhalation)
Flacon de 20 mL**

Ce document constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la solution MYLAN-IPRATROPIUM. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution MYLAN-IPRATROPIUM. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La solution MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) est un bronchodilatateur qui soulage la respiration sifflante et l'essoufflement causés par la bronchite chronique ou l'asthme. Dans le traitement de l'asthme, la solution MYLAN-IPRATROPIUM doit être utilisée en association avec d'autres bronchodilatateurs. La solution MYLAN-IPRATROPIUM contient 250 µg/mL (0,025 %) de bromure d'ipratropium et des agents de conservation (chlorure de benzalkonium et EDTA de disodium). MYLAN-IPRATROPIUM est délivré sur ordonnance uniquement.

Avant d'entreprendre le traitement par la solution MYLAN-IPRATROPIUM, assurez-vous d'avoir bien compris comment utiliser et nettoyer votre nébuliseur.

Qu'est-ce que la MPOC?

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un type de maladie pulmonaire caractérisé par un rétrécissement permanent des voies aériennes qui entraîne des difficultés respiratoires. Chez bien des patients, ce rétrécissement est le résultat de nombreuses années de tabagisme. L'arrêt du tabac atténue les symptômes et ralentit l'évolution de la bronchite chronique (une forme de MPOC). Certains médicaments permettent également de soulager la MPOC.

Qu'est-ce que l'asthme?

L'asthme est une maladie qui provoque un rétrécissement provisoire des voies aériennes et occasionne ainsi des difficultés respiratoires. Ce rétrécissement est causé par une inflammation qui entraîne un gonflement et une irritation des voies aériennes, et la constriction des muscles qui les entourent. Certains médicaments permettent d'agir sur le rétrécissement des voies aériennes.

Il faut savoir que le traitement de la MPOC et de l'asthme peut varier d'un patient à l'autre. Votre médecin vous proposera, sans aucun doute, le plan de traitement qui vous

convient le mieux, établi en fonction de votre état de santé. Ce plan peut prévoir la prise d'un ou de plusieurs médicaments, en plus de MYLAN-IPRATROPIUM. Il est impératif de suivre les consignes de votre médecin. Si vous avez des questions sur le traitement de votre maladie à la maison, posez-les à votre médecin.

Les effets de ce médicament :

La solution MYLAN-IPRATROPIUM appartient à une famille de médicaments appelés « bronchodilatateurs » qui facilite la respiration en ouvrant les voies respiratoires rétrécies (obstruées).

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

Les patients qui sont allergiques au bromure d'ipratropium, aux atropines ou à tout composant du médicament ne devraient pas utiliser la solution MYLAN-IPRATROPIUM.

Si vous ne ressentez pas le soulagement attendu suite à votre traitement, vous devriez communiquer avec votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le bromure d'ipratropium

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le chlorure de benzalkonium, le chlorure de sodium et l'EDTA de disodium.

Les formes posologiques sont :

Solution pour inhalation; flacon de 20 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser la solution MYLAN-IPRATROPIUM, avisez votre médecin ou pharmacien si :

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- Si vous allaitez;
- Si vous avez d'autres problèmes de santé
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance et, notamment, des gouttes pour les yeux;
- Si vous avez d'autres problèmes médicaux, comme des difficultés à uriner ou une hypertrophie de la prostate;
- Si vous avez des problèmes oculaires, comme un glaucome ou des douleurs oculaires;
- Si vous êtes allergique à certains aliments ou médicaments.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

D'autres médicaments peuvent être affectés par la solution MYLAN-IPRATROPIUM ou peuvent interférer avec le mécanisme d'action de la solution

MYLAN-IPRATROPIUM. Ne prenez aucun autre médicament ou produit naturel sauf sur indication de votre médecin. Informez tous les autres médecins, dentistes or pharmaciens avec qui vous traitez que vous utilisez la solution MYLAN-IPRATROPIUM.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Ne dépassez pas la dose prescrite ni la fréquence de traitement.
- Avant de faire un premier traitement avec la solution MYLAN-IPRATROPIUM, lisez attentivement les consignes d'utilisation suivantes. On doit s'assurer que le masque du nébuliseur est bien ajusté au visage et que la solution nébulisée ne s'échappe pas dans les yeux. Si vous avez des questions concernant l'utilisation d'un nébuliseur, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

Consignes d'utilisation

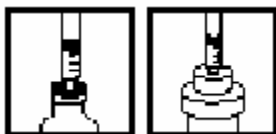
Votre médecin ou votre pharmacien vous expliquera comment préparer la solution MYLAN-IPRATROPIUM pour inhalation. Si vous devez diluer la solution MYLAN-IPRATROPIUM, vous devez le faire juste avant de l'utiliser.

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de diluer la dose dans une solution physiologique stérile sans agent de conservation. Toutefois, MYLAN-IPRATROPIUM ne peut pas être nébulisé si le volume de la solution est inférieur à 2 mL. Le médicament doit alors être dilué dans une solution physiologique ou toute autre solution qui convient à la nébulisation, pour atteindre un volume de remplissage total compris entre 2 et 5 mL.

1. Juste avant la nébulisation, aspirez la dose prescrite de solution MYLAN-IPRATROPIUM (habituellement entre 0,5 et 2 mL [cc]) dans une seringue et introduisez-la dans la chambre de nébulisation. Ne laissez pas la dose prescrite dans la seringue en vue de l'utiliser ultérieurement.



2. Si votre médecin vous a dit d'utiliser une autre solution pour inhalation en plus de la solution MYLAN-IPRATROPIUM, vous devez également introduire la quantité prescrite dans la chambre de nébulisation.



3. À l'aide d'une seringue, ajoutez la solution de chlorure de sodium à la chambre si votre médecin ou votre pharmacien vous a dit de le faire.
4. Agitez doucement la chambre de nébulisation et fixez-la à l'embout buccal ou au masque facial. Raccordez ensuite le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à oxygène et commencez le traitement.



5. Respirez calmement et profondément dans le masque ou l'embout buccal jusqu'à ce que la buée disparaisse de la chambre de nébulisation. Pour cela, il faut généralement compter entre 10 et 15 minutes. Il est très important que le masque facial soit bien ajusté, le cas échéant, pour éviter la projection de microgouttelettes dans les yeux.



6. Rangez les flacons de MYLAN-IPRATROPIUM et de solution de chlorure de sodium au réfrigérateur après les avoir rebouchés, jusqu'à votre prochaine séance de traitement.
7. Suivez les directives du fabricant du nébuliseur et de la pompe à air pour bien nettoyer et entretenir votre matériel. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial dans un état de propreté parfait pour minimiser le risque de contamination microbienne.

Rappels importants :

- Ne dépassez pas la dose prescrite ni la fréquence de traitement.
- Ne mélangez pas ce médicament à d'autres médicaments dans le nébuliseur, sauf indication contraire de votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit être utilisé par personne d'autre.
- Gardez-le hors de la portée des enfants.
- La solution est uniquement destinée à l'inhalation. Il ne faut pas l'injecter ni la boire.
- Les microgouttelettes ne doivent pas atteindre les yeux. Les patients atteints d'un glaucome doivent porter des lunettes de natation ou utiliser un nébuliseur muni d'un embout buccal pour éviter les projections de solution nébulisée dans les yeux.

Surdose :

Si, par mégarde, vous prenez trop de bouffées, vous devriez obtenir des soins médicaux sans tarder; soit en

appelant votre médecin ou en vous rendant au centre hospitalier le plus proche (ne conduisez pas vous-même). Apportez toujours votre médicament, dans son emballage original, avec vous.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous en faites pas. Prenez la prochaine dose comme prévue. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas de tous les médicaments, la solution MYLAN-IPRATROPIUM peut causer des effets indésirables. Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il est probable que vous n'en ressentirez aucun. Si vous ressentez des effets inhabituels ou indésirables pendant votre thérapie par la solution MYLAN-IPRATROPIUM, vous devriez communiquer avec votre médecin ou pharmacien immédiatement

Les effets indésirables comprennent : mal de tête (céphalée), étourdissement, constipation, vomissements, diarrhée, nausée, toux, sécheresse de la bouche, irritation de la bouche et/ou de la gorge, enrouement, augmentation de la respiration sifflante ou de serremments thoraciques ou soudaine difficulté à respirer (bronchospasme), fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, sensation de fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, miction difficile, rétention urinaire, douleur oculaire, vision trouble, éruption cutanée/urticaire, démangeaisons, difficulté à avaler, enflure de la bouche, des lèvres ou du visage, réaction d'hypersensibilité.

Si votre bouche devient sèche ou si vous avez un mauvais gout dans la bouche, sucer un bonbon acidulé ou vous rincer la bouche pourrait atténuer cette sensation. Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais gout persiste ou si vous souffrez de constipation pendant une période prolongée.

N'oubliez pas de signaler que vous prenez ce médicament aux autres médecins, aux dentistes et aux pharmaciens que vous consultez.

Si vous avez des questions au sujet de la solution MYLAN-IPRATROPIUM ou de votre nébuliseur, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Augmentation de la respiration sifflante ou de serremments thoraciques ou soudaine difficulté à respirer (bronchospasme)		√	
Peu fréquent	Enflure de la bouche, des lèvres ou du visage		√	
	Difficulté à avaler		√	
	Fréquence cardiaque rapide ou irrégulière		√	
	Vision trouble ou douleur oculaire		√	
	Miction difficile ou douloureuse		√	
	Éruption cutanée		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si la solution Mylan-Ipratropium cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

Les flacons de solution non ouverts doivent être entreposés à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C). Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile USP, la solution doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à température ambiante et dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables présumés, associés aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur,

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6
1-800-575-1379

Mylan Pharmaceuticals ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : Le 15 décembre 2010

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{Pr} Mylan-Ipratropium (Bromure d'ipratropium en solution pour inhalation) Fioles Unidoses (FU)

Ce document constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la solution MYLAN-IPRATROPIUM en FU. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution MYLAN-IPRATROPIUM en FU. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La solution MYLAN-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) est un bronchodilatateur qui soulage la respiration sifflante et l'essoufflement causés par la bronchite chronique ou l'asthme. Dans le traitement de l'asthme, la solution MYLAN-IPRATROPIUM doit être utilisée en association avec d'autres bronchodilatateurs. MYLAN-IPRATROPIUM. La solution MYLAN-IPRATROPIUM en FU est délivrée sur ordonnance uniquement.

Avant d'entreprendre le traitement par la solution MYLAN-IPRATROPIUM, assurez-vous d'avoir bien compris comment utiliser et nettoyer votre nébuliseur.

Qu'est-ce que la MPOC?

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un type de maladie pulmonaire caractérisé par un rétrécissement permanent des voies aériennes qui entraîne des difficultés respiratoires. Chez bien des patients, ce rétrécissement est le résultat de nombreuses années de tabagisme. L'arrêt du tabac atténue les symptômes et ralentit l'évolution de la bronchite chronique (une forme de MPOC). Certains médicaments permettent également de soulager la MPOC.

Qu'est-ce que l'asthme?

L'asthme est une maladie qui provoque un rétrécissement provisoire des voies aériennes et occasionne ainsi des difficultés respiratoires. Ce rétrécissement est causé par une inflammation qui entraîne un gonflement et une irritation des voies aériennes, et la constriction des muscles qui les entourent. Certains médicaments permettent d'agir sur le rétrécissement des voies aériennes.

Il faut savoir que le traitement de la MPOC et de l'asthme peut varier d'un patient à l'autre. Votre médecin vous proposera, sans aucun doute, le plan de traitement qui vous convient le mieux, établi en fonction de votre état de santé. Ce plan peut prévoir la prise d'un ou de plusieurs

médicaments, en plus de MYLAN-IPRATROPIUM. Il est impératif de suivre les consignes de votre médecin. Si vous avez des questions sur le traitement de votre maladie à la maison, posez-les à votre médecin.

Les effets de ce médicament :

La solution MYLAN-IPRATROPIUM appartient à une famille de médicaments appelés « bronchodilatateurs » qui facilite la respiration en ouvrant les voies respiratoires rétrécies (obstruées).

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

Les patients qui sont allergiques au bromure d'ipratropium, aux atropines ou à tout composant du médicament ne devraient pas utiliser la solution MYLAN-IPRATROPIUM.

Si vous ne ressentez pas le soulagement attendu suite à votre traitement, vous devriez communiquer avec votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le bromure d'ipratropium

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Solution de chlorure de sodium

Les formes posologiques sont :

Solution pour inhalation; sterinebs (fioles unidoses) de 1 mL et 2 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser la solution MYLAN-IPRATROPIUM, avisez votre médecin ou pharmacien si :

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- Si vous allaitez;
- Si vous avez d'autres problèmes de santé
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance et, notamment, des gouttes pour les yeux;
- Si vous avez d'autres problèmes médicaux, comme des difficultés à uriner ou une hypertrophie de la prostate;
- Si vous avez des problèmes oculaires, comme un glaucome ou des douleurs oculaires;
- Si vous êtes allergique à certains aliments ou médicaments.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

D'autres médicaments peuvent être affectés par la solution MYLAN-IPRATROPIUM ou peuvent interférer avec le mécanisme d'action de la solution MYLAN-IPRATROPIUM. Ne prenez aucun autre médicament ou produit naturel sauf sur indication de

votre médecin. Informez tous les autres médecins, dentistes or pharmaciens avec qui vous traitez que vous utilisez la solution MYLAN-IPRATROPIUM.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Ne dépassez pas la dose prescrite ni la fréquence de traitement.
- Avant de faire un premier traitement avec la solution MYLAN-IPRATROPIUM, lisez attentivement les consignes d'utilisation suivantes. On doit s'assurer que le masque du nébuliseur est bien ajusté au visage et que la solution nébulisée ne s'échappe pas dans les yeux. Si vous avez des questions concernant l'utilisation d'un nébuliseur, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

Solution MYLAN-IPRATROPIUM (Bromure d'ipratropium)

Fiole unidose de 1 mL

250 µg/mL

Chaque fiole en plastique renferme 1 mL de solution MYLAN-IPRATROPIUM. Chaque millilitre (mL) de solution contient 250 µg (0,025 %) de bromure d'ipratropium dans une solution isotonique.

Fiole unidose de 2 mL

250 µg/mL

Chaque fiole en plastique renferme 2 mL de solution MYLAN-IPRATROPIUM. Chaque millilitre (mL) de solution contient 250 µg de bromure d'ipratropium dans une solution isotonique.

Avant d'entreprendre le traitement par la solution MYLAN-IPRATROPIUM, assurez-vous d'avoir bien compris comment utiliser et nettoyer le nébuliseur.

Consignes d'utilisation

Votre médecin ou votre pharmacien vous expliquera comment préparer la solution de MYLAN-IPRATROPIUM pour inhalation. Si vous devez diluer la solution MYLAN-IPRATROPIUM, vous devez le faire juste avant de l'utiliser.

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de diluer la dose dans une solution physiologique stérile sans agent de conservation. Toutefois, MYLAN-IPRATROPIUM ne peut pas être nébulisé si le volume de la solution est inférieur à 2 mL. Le médicament doit alors être dilué dans une solution physiologique ou toute autre solution qui convient à la nébulisation, pour atteindre un volume de remplissage total compris entre 2 et 5 mL.

1. Détachez une fiole en plastique en tirant fermement sur la bande.



2. Ouvrez la fiole en tordant l'extrémité supérieure. Il est important d'utiliser le contenu de la fiole dès que possible une fois que celle-ci est ouverte.



3. Pressez la fiole pour en introduire le contenu dans la chambre de nébulisation. Si votre médecin vous a dit de ne pas utiliser tout le contenu d'une fiole, utilisez une seringue pour extraire la dose prescrite. La solution qui reste dans la fiole en plastique doit être jetée.



4. Si votre médecin vous a dit d'utiliser une autre solution pour inhalation en plus de MYLAN-IPRATROPIUM, vous devez également en introduire la quantité prescrite dans la chambre de nébulisation.
5. À l'aide d'une seringue, ajoutez la solution de chlorure de sodium à la chambre si votre médecin ou votre pharmacien vous a dit de le faire.



6. Agitez doucement la chambre de nébulisation et fixez-la à l'embout buccal ou au masque facial. Raccordez ensuite le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à oxygène et commencez le traitement.



7. Respirez calmement et profondément dans le masque ou l'embout buccal jusqu'à ce que la buée disparaisse de la chambre de nébulisation. Pour cela, il faut généralement compter entre 10 et 15 minutes. Il est très important que le masque facial soit bien ajusté, le cas échéant, pour éviter la projection de microgouttelettes dans les yeux.



8. Suivez les directives du fabricant du nébuliseur et de la pompe à air pour bien nettoyer et entretenir votre matériel. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur

et le masque facial dans un état de propreté parfait pour minimiser le risque de contamination microbienne.

9. Les fioles unidoses doivent être entreposées à température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Rappels importants :

- NE dépassez pas la dose prescrite ni la fréquence de traitement.
- Ne mélangez pas ce médicament à d'autres médicaments dans le nébuliseur, sauf indication contraire de votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit être utilisé par personne d'autre.
- Gardez-le hors de la portée des enfants.
- La solution est uniquement destinée à l'inhalation. Il ne faut pas l'injecter ni la boire.
- Les microgouttelettes ne doivent pas atteindre les yeux. Les patients atteints d'un glaucome doivent porter des lunettes de natation ou utiliser un nébuliseur muni d'un embout buccal pour éviter les projections de solution nébulisée dans les yeux.

Surdose :

Si, par mégarde, vous prenez trop de bouffées, vous devriez obtenir des soins médicaux sans tarder; soit en appelant votre médecin ou en vous rendant au centre hospitalier le plus proche (ne conduisez pas vous-même). Apportez toujours votre médicament, dans son emballage original, avec vous.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si une dose de ce médicament est oubliée, ça n'est pas nécessaire de la compenser. Sautez la dose oubliée et poursuivez avec la prochaine dose prévue. Ne doublez pas les doses..

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas de tous les médicaments, la solution MYLAN-IPRATROPIUM peut causer des effets indésirables. Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il est probable que vous n'en ressentirez aucun. Si vous ressentez des effets inhabituels ou indésirables pendant votre thérapie par la solution MYLAN-IPRATROPIUM, vous devriez communiquer avec votre médecin ou pharmacien immédiatement

Les effets indésirables comprennent : mal de tête (céphalée), étourdissement, constipation, vomissements,

diarrhée, nausée, toux, sécheresse de la bouche, irritation de la bouche et/ou de la gorge, enrouement, augmentation de la respiration sifflante ou de serremments thoraciques ou soudaine difficulté à respirer (bronchospasme), fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, sensation de fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, miction difficile, rétention urinaire, douleur oculaire, vision trouble, éruption cutanée/urticaire, démangeaisons, difficulté à avaler, enflure de la bouche, des lèvres ou du visage, réaction d'hypersensibilité.

Si votre bouche devient sèche ou si vous avez un mauvais gout dans la bouche, sucer un bonbon acidulé ou vous rincer la bouche pourrait atténuer cette sensation.

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais gout persiste ou si vous souffrez de constipation pendant une période prolongée.

N'oubliez pas de signaler que vous prenez ce médicament aux autres médecins, aux dentistes et aux pharmaciens que vous consultez.

Si vous avez des questions au sujet de la solution MYLAN-IPRATROPIUM ou de votre nébuliseur, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seule-ment si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Augmentation de la respiration sifflante ou de serremments thoraciques ou soudaine difficulté à respirer (bronchospasme)		√	
Peu fréquent	Enflure de la bouche, des lèvres ou du visage		√	
	Difficulté à avaler		√	
	Fréquence cardiaque rapide ou irrégulière		√	
	Vision trouble ou douleur oculaire		√	
	Miction difficile ou douloureuse		√	
	Éruption cutanée		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si la solution Mylan-Ipratropium cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

Les flacons de solution non ouverts doivent être entreposés à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30°C) et protégés de la lumière. Si nécessaire, la solution doit être diluée avec un conservateur solution libre de sodium stérile de chlorure de 0,9 % USP et la solution doit être utilisée immédiatement. Toute solution restant dans le flacon doit être jetée.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables présumés, associés aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur,

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6
1-800-575-1379

Mylan Pharmaceuticals ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : Le 15 décembre 2010