

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**APO-SALVENT Comprimés de salbutamol, BP**

**2 mg et 4 mg**

**Bronchodilatateur**

(agoniste des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques)

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9  
Numéro de contrôle : 169498**

**DATE DE RÉVISION :  
7 février 2014**

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

APO-SALVENT Comprimés de salbutamol, BP

2 mg et 4 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Bronchodilatateur  
(agoniste des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques)

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le salbutamol produit une bronchodilatation en stimulant les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire. 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 la prise d'une dose orale de sulfate de salbutamol. L'effet maximal sur la fonction pulmonaire se produit généralement après 2 à 3 heures, et une bronchodilatation significative persiste pendant 6 heures ou plus.

Une dose unique de 5 mg de salbutamol administrée par voie orale a produit une augmentation du VEMS supérieure à celle obtenue après l'inhalation de 200  $\mu$ g d'isoprotérénol. Cet effet, qui s'est maintenu pendant plus de 5 heures, a débuté après 15 minutes et a atteint son maximum après 3 heures. Le salbutamol n'est pas inactivé par l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase, ce qui contribue à l'action prolongée du médicament.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le taux d'absorption du salbutamol après une dose orale unique de 8 mg de VENTOLIN (comprimés à 4 mg) et d'APO-SALVENT (comprimés à 4 mg) ont été mesurés et comparés. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous :

<u>Paramètre</u>	Moyenne géométrique		**Rapport des moyennes
	Apo-Salvent	Ventolin	
ASC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	147 152 (29)	141 144 (24)	104,2
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	157 161 (24)	152 155 (22)	102,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	23,3 25,0 (36)	20,7 21,9 (36)	112,7
T <sub>max</sub> * (h)	1,92 (0,81)	2,36 (1,10)	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	7,06 (3,22)	6,88 (1,70)	-
Dans le cas des paramètres T <sub>max</sub> et t <sub>1/2</sub> , il s'agit de moyennes arithmétiques (écarts-types).			
**Fondé sur l'estimation des moindres carrés des moyennes géométriques.			

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

APO-SALVENT (comprimés de salbutamol) est indiqué pour le soulagement symptomatique chronique et la prévention du bronchospasme attribuable à l'asthme bronchique, à une bronchite chronique ou à d'autres affections bronchopulmonaires chroniques dans lesquelles le bronchospasme constitue un facteur aggravant. Les comprimés APO-SALVENT doivent être pris régulièrement.

## **CONTRE-INDICATIONS**

APO-SALVENT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au salbutamol ou à l'un des ingrédients de la préparation, et chez les patients atteints de tachyarythmies cardiaques. Les comprimés APO-SALVENT (salbutamol) ne doivent pas être administrés pour le soulagement du bronchospasme aigu, ni aux enfants de moins de 6 ans.

Les comprimés APO-SALVENT sont contre-indiqués chez les patientes qui présentent un risque d'avortement imminent.

## **MISES EN GARDE**

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire doit être ajouté au régime thérapeutique si le salbutamol doit être administré quotidiennement.

### Endocrinien/métabolisme

À l'exemple d'autres agents  $\beta$ -adrénergiques, le salbutamol peut induire des altérations métaboliques réversibles. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu sévère, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des stéroïdes ou des diurétiques, tout comme une hypoxie, peuvent aggraver ces altérations. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies (voir les PRÉCAUTIONS). Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

On doit faire preuve de prudence chez les patients atteints de diabète sucré ou qui présentent une hyperthyroïdie.

### Cardiovasculaire

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.

La prudence s'impose 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. Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, y compris le salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants du point de vue clinique.

Le salbutamol doit être administré avec une grande prudence aux patients qui prennent un IMAO ou un antidépresseur tricyclique puisque les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire peuvent être potentialisés.

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (p. ex. œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, œdème oropharyngé et collapsus) ont été signalées, mais très rarement.

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

#### Neurologique :

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des troubles convulsifs.

#### Femmes enceintes et qui allaitent :

Le salbutamol n'est pas approuvé pour arrêter ou prévenir les accouchements prématurés.

L'innocuité du salbutamol chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie.

### **PRÉCAUTIONS**

Un plus grand besoin d'utiliser un agoniste des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques est généralement un signe d'aggravation de l'asthme. Dans ces conditions, il ne convient pas de simplement accroître l'utilisation, particulièrement sur une longue période. Il faut plutôt réévaluer le plan de traitement du patient et envisager l'administration concomitante d'anti-inflammatoires.

### Interactions médicamenteuses :

Les comprimés APO-SALVENT (salbutamol) doivent être administrés avec une extrême prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des antidépresseurs tricycliques, car ils peuvent potentialiser les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire.

Les bêta-bloquants, particulièrement ceux qui ne sont pas cardiosélectifs, peuvent contrer l'action du salbutamol.

On ne doit pas administrer conjointement du salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique ou de l'épinéphrine puisque ces associations peuvent exercer des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire. Cette recommandation permet tout de même l'utilisation judicieuse d'un bronchodilatateur en aérosol

de type adrénergique chez les patients qui prennent des comprimés de salbutamol. Cette association doit être personnalisée et ne doit pas être administrée sur une base régulière. Si une administration concomitante régulière est requise, cela peut indiquer une maîtrise sous-optimale de la maladie. Le cas échéant, il convient d'envisager d'autres options de traitement.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un bêta-agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium (comme des diurétiques de l'anse ou thiazidiques).

Les bêta-agonistes ont été associés à des réductions des concentrations sériques de potassium. Les modifications du tracé ECG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de bêta-agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées.

L'administration concomitante de salbutamol et de digoxine 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 n'ait pas été établie.

### Grossesse :

Tératogénicité : L'administration de médicaments pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Le salbutamol est utilisé couramment depuis de nombreuses années chez l'être humain, sans conséquence grave apparente. Toutefois, comme pour la plupart des médicaments, il existe peu de publications traitant de l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse. Dans des études menées chez l'animal, certains effets nocifs sur le fœtus ont été observés à des doses très élevées. Le salbutamol s'est révélé tératogène chez la souris lorsqu'il a été administré : à des doses correspondant à 14 fois la dose en aérosol recommandée chez l'humain; à des doses (par voie sous-cutanée) correspondant à la dose administrée par nébulisation chez l'humain; et à des doses (par voie sous-cutanée) correspondant à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'humain (enfant de 21 kg) ou à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'humain.

### Travail et accouchement :

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration à des femmes enceintes. Le salbutamol ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus. Selon certains rapports, le salbutamol par voie orale retarderait les accouchements prématurés. À l'heure actuelle, aucune étude bien contrôlée ne démontre que le salbutamol pourrait arrêter ou prévenir les accouchements prématurés. Par conséquent, les comprimés APO-SALVENT doivent être administrés avec prudence pour soulager le bronchospasme chez les femmes enceintes afin d'éviter de nuire à la contractilité utérine.

Il n'existe pas de preuves suffisantes pour soutenir l'utilisation des bêta<sub>2</sub>-agonistes par voie orale pour la prévention des accouchements prématurés. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur la mortalité et la morbidité périnatales dans le cadre d'essais contrôlés. De même, des cas d'œdème pulmonaire et d'ischémie myocardique ont été observés pendant ou après un accouchement prématuré chez des patientes recevant des bêta<sub>2</sub>-agonistes.

#### Femmes qui allaitent :

Puisque le salbutamol est probablement excrété dans le lait maternel et en raison du risque d'effet tumorigène démontré dans certaines études 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.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables les plus fréquents associés au salbutamol sont la nervosité et les tremblements. Chez certains patients, le salbutamol pourrait causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les stimulants des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit.

On a également signalé les effets indésirables suivants : céphalées, tension attribuable aux effets sur les muscles squelettiques, tachycardie, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, nausées, faiblesse, étourdissements et transpiration. D'autres effets indésirables rares ont été signalés : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficulté à uriner, hypertension, angine, vomissements, vertiges, stimulation du système nerveux central, goût inhabituel, et sécheresse ou irritation de l'oropharynx.

Une vasodilatation périphérique et une faible augmentation compensatrice de la fréquence cardiaque peuvent survenir chez certains patients qui sont particulièrement sensibles aux stimulants des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

Comme pour les autres  $\beta_2$ -agonistes, de rares cas d'hyperactivité ont été signalés chez des enfants.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les  $\beta_2$ -agonistes, principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation.

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex. œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, œdème oropharyngé et collapsus) ont été signalées, mais très rarement.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE**

#### **Symptômes :**

Un surdosage peut causer les effets suivants : tachycardie, arythmie, hypokaliémie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite.

Le surdosage par voie orale peut entraîner une vasodilatation périphérique et une augmentation de l'excitabilité des muscles squelettiques, l'hypokaliémie, la tachycardie, l'arythmie et l'hypertension. En cas de surdosage par voie orale, un lavage d'estomac doit être effectué.

L'acidose lactique a été associée à l'administration de doses thérapeutiques élevées et de doses excessives d'un bêta-agoniste à courte durée d'action; par conséquent, en cas de surdose, une surveillance pourrait être indiquée afin de déceler toute augmentation du taux de lactate sérique pouvant donner lieu à une acidose métabolique (surtout si la tachypnée persiste ou s'aggrave malgré la disparition des autres signes de bronchospasme comme la respiration sifflante).

### Traitement :

Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation judicieuse d'un bêta-bloquant cardiosélectif (p. ex., le métoprolol ou l'aténolol), tout en gardant présent à l'esprit le risque de déclenchement d'une crise d'asthme. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient, dont la réponse doit être surveillée régulièrement par le médecin prescripteur.

Le médicament doit être administré 3 à 4 fois par semaine, quotidiennement.

Enfants : 6 à 12 ans, 2 mg; plus de 12 ans,

2 à 4 mg. Adultes : 2 à 4 mg

Les comprimés de salbutamol ne doivent pas être administrés en cas d'épisode de bronchospasme aigu, ni aux enfants de moins de 6 ans.

Chez les patients âgés ou ceux qui présentent une sensibilité particulière aux stimulants bêta-adrénergiques, il est préférable d'instaurer le traitement à une dose de 2 mg 3 ou 4 fois par jour. La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 16 mg (adultes et enfants de plus de 12 ans) ou 8 mg (enfants de 6 à 12 ans). La posologie peut être ajustée à partir de cette dose initiale selon la réponse du patient. De légers tremblements des muscles squelettiques, qui sont liés à la dose et causés par des effets directs sur les muscles squelettiques et non par une stimulation du SNC, peuvent survenir dans certains cas. Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel, le patient doit consulter un médecin sans tarder, car cela signifie souvent que son état s'aggrave et que le traitement doit être réévalué.

Il faut aviser les patients à qui l'on a prescrit des comprimés APO-SALVENT (salbutamol) que les effets du médicament peuvent durer entre 6 et 8 heures. Comme il peut y avoir des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament, la dose ou la fréquence d'administration ne devrait être augmentée que sur le conseil d'un médecin.

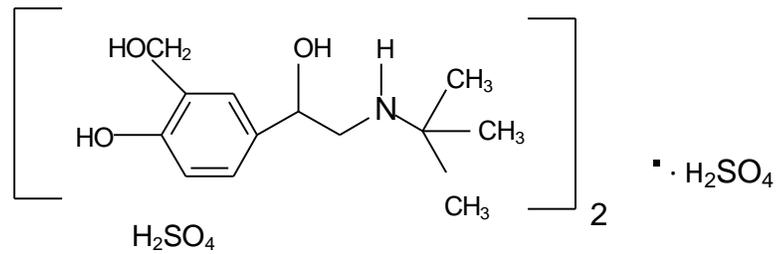
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Nom propre : Sulfate de salbutamol

Nom chimique : 2-t-butylamino-1-(4-hydroxy-3-hydroxyméthyl) phényléthanol sulfate

Formule développée :



Formule moléculaire :  $(\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3)_2$

Poids moléculaire : 576,7

### Composition

Les comprimés APO-SALVENT contiennent du sulfate de salbutamol équivalant à 2 ou 4 mg de salbutamol. Outre le sulfate de salbutamol, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, cellulose microcristalline, amidon, stéarate de magnésium, D&C rouge n° 30 et oxyde ferrique.

### Recommandations sur la stabilité et l'entreposage

Conserver le médicament à une température contrôlée entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F).

### **FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES**

Les comprimés APO-SALVENT à 2 mg sont de couleur violet pâle, ronds, plats et à bord biseauté, portant sur un côté les inscriptions « APO » et « 2 » séparées par une rainure; ils contiennent du sulfate de salbutamol équivalant à 2 mg de salbutamol. Ils sont offerts en bouteilles de 100, 500 ou 1 000 comprimés.

Les comprimés APO-SALVENT à 4 mg sont de couleur violet pâle, ronds, plats et à bord biseauté, portant sur un côté les inscriptions « APO » et « 4 » séparées par une rainure; ils contiennent du sulfate de salbutamol équivalant à 4 mg de salbutamol. Ils sont offerts en bouteilles de 100, 500 ou 1 000 comprimés.

### **PHARMACOLOGIE ANIMALE**

Le salbutamol exerce une action relativement sélective sur les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des muscles lisses bronchiques et vasculaires. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol administré par voie i.v. à une dose de 100  $\mu$ g/kg empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine.

Chez le chien anesthésié, le salbutamol est 5 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles squelettiques.

Dans des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol s'est avéré 525 fois moins puissant que l'isoprénaline pour augmenter la vitesse et la force de contraction.

L'administration de salbutamol en aérosol (250 µg/mL) à des cobayes pendant une minute a permis de prévenir l'induction d'un bronchospasme 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 bêta-adrénergiques du cœur.

Chez six chiens ayant subi un pontage cardiaque droit, le salbutamol administré à raison de 25 µg/kg a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien.

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Dans une étude portant sur 12 patients, des mesures quotidiennes du volume expiratoire maximum ont révélé une amélioration chez 8 patients, une absence d'amélioration chez 3 patients et une aggravation chez un patient au cours de l'administration de comprimés de salbutamol.

Une dose unique de 5 mg de salbutamol par voie orale a produit une augmentation du VEMS supérieure à celle obtenue après l'inhalation de 200 µg d'isoprénaline. Cet effet, qui s'est maintenu pendant plus de 5 heures, a débuté après 15 minutes et a atteint son maximum après 3 heures. Le salbutamol n'est pas inactivé par l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase, ce qui contribue à l'action prolongée du médicament.

Après l'administration par voie orale de sulfate de salbutamol tritié chez l'homme, la concentration plasmatique maximale a été atteinte en moins de 2,5 heures et a diminué par la suite, la demi-vie terminale se situant entre 3 et 5 heures. Environ 70 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine dans les 24 heures suivantes.

Lorsqu'il a été administré par voie orale à des volontaires en santé à une dose de 4 mg, le sulfate de salbutamol a augmenté les concentrations plasmatiques d'insuline, de glucose et d'acides gras non estérifiés, n'a exercé aucun effet sur les triglycérides et a abaissé les concentrations sériques de potassium.

### **MÉTABOLISME**

Chez les patients asthmatiques, on a déterminé que le salbutamol administré par voie orale, par aérosol ou par voie intraveineuse, était métabolisé en 4'-O-sulfate ester. Le salbutamol libre et son métabolite ont tous deux été excrétés dans l'urine, dans un rapport variant selon la voie d'administration, ce qui laisse à penser que la métabolisation est survenue dans les intestins ou le foie. Des tests pharmacologiques ont montré que le métabolite exerce une stimulation négligeable des récepteurs bêta-adrénergiques et qu'il n'a aucun effet bloquant.

**TOXICOLOGIE****Toxicité aiguë:**DL<sub>50</sub> orale

Espèces animales	Sexe	DL <sub>50</sub> (et probabilité de 95 % comprenant l'intervalle de confiance de 20 %) mg/kg.
Souris albinos*	F	2 500 (1 793-3 486)
	M	3 750 (3 271-4 299)
	Combinés	3 300 (2 900-3 755)
Rats albinos**	Combinés	> 5 000

\* 6 groupes, chacun comportant 5 souris de chaque sexe, ont reçu la substance étudiée, le sulfate de salbutamol, à des doses espacées sur une échelle logarithmique.

\*\* Un groupe de 5 rats de chaque sexe a reçu une dose unique de 5 000 mg/kg de la substance étudiée.

La mort est généralement survenue dans les 4 heures qui ont suivi l'administration du médicament chez les souris; seul un rat mâle est décédé environ 24 heures après l'administration du médicament.

La toxicité systémique était généralement caractérisée par des convulsions toniques, une cyanose, une dyspnée, une réduction de l'activité, une respiration peu profonde, des tremblements, un dos arrondi, une horripilation et une ptose.

Chez ces animaux, la nécropsie a généralement démontré une distension de l'estomac ou des intestins, une pâleur des reins ou du foie et, occasionnellement, une congestion pulmonaire ou une irritation de la muqueuse gastrointestinale. Chez les animaux tués régulièrement au terme de l'étude, on n'a observé aucun changement visible à l'échelle macroscopique dans les tissus.

DL<sub>50</sub> i.v.

Souris	(10)	72 mg/kg
Rat	(10)	60 mg/kg

DL<sub>50</sub> intrapéritonéale chez le rat (nombre d'animaux indiqué entre parenthèses)

Nouveau-né	(155)	216 mg/kg
Tout juste sevré	(100)	524 mg/kg
Âgé de six semaines	(90)	427 mg/kg

La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est survenue généralement dans les 4 heures qui ont suivi l'administration. La fréquence respiratoire a d'abord augmenté, puis est devenue anormalement lente et profonde.

Des lapins, des chats et des chiens ont survécu à une dose orale unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Toxicité subaiguë (quatre mois)RAT :

Des rats ont reçu chaque jour 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 la valeur d'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de la SGOT 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 chaque jour 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 seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. La numération plaquettaire a augmenté après huit semaines, à la plus forte dose.

Aucun effet significatif sur les paramètres biochimiques n'a été observé. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amyloïdes 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 sur la toxicité à long terme ont été menées dans deux centres distincts. Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, par voie orale, 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines;

et cinquante 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. Des tests n'ont fourni aucune preuve d'effet cancérigène chez toutes les espèces testées et des tests *in vitro* utilisant quatre micro-organismes n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

## ÉTUDES SUR LA TÉRATOGENICITÉ

### 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 aucun effet indésirable. Lorsqu'il a été administré à deux générations consécutives à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, le salbutamol n'a exercé aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats mâles et femelles. Le seul effet toxique a été une augmentation de la mortalité néonatale dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

Tous les descendants décédés montraient des signes évidents de manque de soins de la part des géniteurs.

### LAPIN :

Le salbutamol administré par voie orale pendant toute la gestation à des doses de 0,5, 2,32 ou 10,75 mg/kg/jour n'a occasionné aucun effet indésirable.

À la dose de 50 mg/kg/jour, le salbutamol a inhibé la prise de poids des femelles. Le salbutamol n'a exercé aucun effet tératogène lorsqu'il a été utilisé dans ces conditions expérimentales.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Brittain RT, Farmer JB, Jack D, Martin LE, Simpson WT. AH.3365: a selective  $\beta$ -adrenergic stimulant. *Nature* 1968; 219: 862-863.
2. Cochrane GM, Clark TJH, Hanan ME. The role of oral bronchodilator therapy as shown by a comparison between salbutamol and terbutaline. *Curr Med Res Opin* 1973; 1: 517-523.
3. Connolly NM. Dosage of oral salbutamol in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1971; 46: 869-871.
4. Cullum VA, Farmer JB, Jack D, Levy GP. Salbutamol: a new selective  $\beta$ -adrenoceptive receptor stimulant. *Br J Pharmacol* 1969; 35: 141-151.
5. Epstein SW, Barnard JA, Zsoter TT. A clinical trial of long-term oral salbutamol in reversible diffuse airway obstruction. *Am Rev Resp Dis* 1973; 108: 1367-1372.
6. Evans ME, Walker SR, Brittain RT, Paterson JW. The metabolism of salbutamol in man. *Xenobiotica* 1973; 3: 113-120.
7. Grimwood K, Jonnson-Barrett JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalation powder or nebulizer? *Br Med J* 1981; 282: 105-106.
8. Kamburoff PL, Prime FJ. Oral and inhaled salbutamol as a bronchodilator. *Br J Dis Chest* 1970; 64: 46-54.
9. Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effect and side effects of beta<sub>2</sub>-adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof). A study with salbutamol in asthmatics. *Am Rev Resp Dis* 1977; 116: 861-869.
10. Legge JS, Gaddie J, Palmer KNV. Comparison of two oral selective  $\beta_2$ -adrenergic stimulant drugs in bronchial asthma. *Br Med J* 1971; 1: 637-639.
11. Parker SS, Choo-Kang YFJ, Cooper EJ, Cameron SJ, Grant IWB. Bronchodilator effect of oral salbutamol in asthmatics treated with corticosteroids. *Br Med J* 1971; 4: 139-142.
12. Powell ML, Weisberger M, Gural R, Chung M, Patrick JE, Radwanski E, Symchowicz SS. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol. *J Pharmaceut Sci* 1985; 74: 217-219.
13. Taylor MW, Gaddie J, Murchison LE, Palmer KNV. Metabolic effects of oral salbutamol. *Br Med J* 1976; 1: 22
14. Vulliemoz Y, Verosky M, Triner L. Effect of albuterol and terbutaline, synthetic beta-adrenergic stimulants, on the cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate system in smooth muscle. *J Pharm Exp Ther* 1975; 195: 549-556.
15. Walker SR, Evans ME, Richards AJ, Paterson JW. The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 861-867.
16. Warrell DA, Robertson DG, Newton Howes J, Connolly ME, Paterson JW, Beilin LJ, Dollery CT. Comparison of cardiorespiratory effects of isoprenaline and salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br Med J* 1970; 1: 65-70.