

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup>ratio-SALBUTAMOL

sulfate de salbutamol en nebulés P.F.

**ampoules de 1,25mg/2,5 mL et de 5,0 mg/2,5 mL**

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

**Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9**

**DATE DE RÉVISION :  
3 JUILLET 2013**

N° de contrôle : 165512

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	9
SURDOSAGE .....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	13
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	15
ESSAIS CLINIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	19
RÉFÉRENCES .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>29</b>

# Pr ratio-SALBUTAMOL

## sulfate de salbutamol en nebulés P.F.

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Inhalation par voie orale	Nebulés/dose unitaire de 2,5 ou 5,0 mg de salbutamol base/2,5 mL	Sans objet

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.*

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le salbutamol (sulfate de salbutamol) est indiqué pour :

- Le traitement d'un bronchospasme grave associé à une exacerbation de la bronchite chronique et de l'asthme bronchique. La solution de salbutamol peut être administrée par nébulisation humide. Lorsqu'on administre les solutions de salbutamol pour respirateur à l'aide d'un nébuliseur, on doit utiliser de l'air comprimé ou de l'oxygène.

#### **Enfants (< 5 ans) :**

Les données sont insuffisantes pour recommander l'emploi du médicament chez les enfants de moins de 5 ans.

#### CONTRE-INDICATIONS

- Les patients hypersensibles à l'un des ingrédients de la préparation et ceux qui présentent une tachyarythmie. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Généralités**

Le patient doit toujours avoir sur lui du salbutamol sous forme d'aérosol ou de poudre sèche pour

pouvoir l'utiliser immédiatement dans le cas d'une crise d'asthme. Si le traitement n'améliore pas de façon significative les symptômes du patient ou si l'état de celui-ci se détériore, il faut consulter un médecin qui verra à changer le plan de traitement. Si la dyspnée est aiguë ou s'aggrave rapidement, il faut consulter un médecin immédiatement.

Chez l'enfant, le recours à l'un de ces dispositifs d'administration dépend de la capacité de l'enfant à apprendre le maniement du dispositif. Quand l'enfant l'utilise, il doit être assisté ou surveillé par un adulte qui en connaît le bon fonctionnement.

**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** est destiné à l'inhalation par la bouche uniquement et ne doit pas être avalé ni administré par injection.

### **Emploi d'anti-inflammatoires**

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire (p. ex. un corticostéroïde) doit être ajouté au schéma thérapeutique si le salbutamol en inhalation doit être utilisé régulièrement (excluant son utilisation pour prévenir le bronchospasme induit par l'effort) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il est essentiel que le médecin informe le patient que son état de santé devra être évalué plus à fond si jamais son asthme s'aggrave.

### **Effets sur la fonction cardiovasculaire**

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. La prudence s'impose donc 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 produit est administré à des patients présentant une sténose hypertrophique sous-aortique, car le gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut augmenter, accroissant ainsi la charge de travail imposée au ventricule gauche.

Des décès associés à l'utilisation excessive de sympathomimétiques en inhalation ont été signalés chez des asthmatiques. La cause exacte de ces décès demeure inconnue, bien qu'on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme grave, et à l'hypoxie qui s'en est ensuivie.

### **Système endocrinien/métabolisme**

#### **Effets métaboliques**

À l'instar d'autres agents  $\beta_2$ -adrénergiques, le salbutamol peut induire des altérations métaboliques réversibles, comme une hypokaliémie potentiellement grave, particulièrement après l'administration par nébulisation et tout spécialement après l'administration par perfusion. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu prononcé, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes ou des diurétiques, tout comme

une hypoxie, peuvent aggraver l'hypokaliémie. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies. Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients atteints de diabète sucré, car l'administration de salbutamol par nébulisation, et plus particulièrement par perfusion, peut provoquer une hyperglycémie réversible. Il est possible que les patients diabétiques ne puissent compenser cet effet. Des cas d'acidocétose ont d'ailleurs été signalés. L'administration concomitante de corticostéroïdes peut exacerber cet effet.

L'acidose lactique a été signalée très rarement lors de l'administration de doses thérapeutiques élevées d'un bêta-agoniste à courte durée d'action par voie intraveineuse ou par nébulisation, surtout chez des patients traités pour une exacerbation aiguë de l'asthme (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une hyperlactatémie peut entraîner la dyspnée et une hyperventilation compensatoire, qui pourraient être interprétées à tort comme un signe de l'échec du traitement de l'asthme et donner lieu à une intensification inappropriée du traitement par le bêta-agoniste à courte durée d'action. Par conséquent, on recommande de surveiller les patients à la recherche d'une élévation des concentrations sériques de lactate et de l'acidose métabolique qui s'ensuit dans ce contexte.

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

### **Hypersensibilité**

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

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

### **Système nerveux**

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

### **Appareil respiratoire**

L'utilisation excessive et répétée de sympathomimétiques en inhalation a provoqué chez certains patients un bronchospasme paradoxal grave, menant parfois à la mort. La cause de l'état réfractaire ou du décès est inconnue, mais dans les cas de décès on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme grave et à l'hypoxie qui s'en est suivie. On a fait état de plusieurs cas de décès par hypoxie et par pneumothorax après l'utilisation d'un respirateur à pression positive intermittente lors de crises d'asthme aiguës. Cette façon d'administrer le médicament pourrait ne pas être efficace chez les patients

souffrant d'une obstruction grave et d'une résistance nettement accrue des voies respiratoires et pourrait induire une hypercapnie ou une hypoxie graves. Pendant un traitement par ventilation intermittente, il est fortement suggéré de surveiller la concentration des gaz artériels. En présence d'hypoxie et de pneumothorax ou de bronchospasme paradoxal, il convient de cesser immédiatement l'administration du médicament et d'instaurer un traitement de rechange, car, dans les cas signalés, les patients n'ont répondu à aucune autre forme de traitement tant que l'administration du médicament n'avait pas été interrompue.

### **Populations particulières**

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

**Travail et accouchement :** Bien qu'il n'existe aucun compte rendu sur l'emploi des solutions de salbutamol pour respirateur pendant le travail et l'accouchement, des doses élevées de salbutamol administrées par voie intraveineuse pourraient inhiber les contractions utérines. Bien que la probabilité de survenue d'un tel effet soit extrêmement faible après l'utilisation de préparations pour inhalation, elle ne doit pas moins demeurer présente à l'esprit. D'après certaines publications, le salbutamol par voie orale a retardé les contractions prématurées, mais il n'existe pas d'études bien contrôlées qui montrent que le médicament arrête les contractions prématurées ou prévient l'apparition des contractions à terme. Par conséquent, il faut être prudent quand on prescrit une solution de salbutamol pour respirateur à une femme enceinte pour soulager un bronchospasme afin d'éviter d'interférer avec la contractilité utérine.

**Allaitement :** Le salbutamol passe probablement dans le lait maternel, et comme il est associé à un pouvoir tumorigène chez l'animal, on doit décider 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.

### **Enfants : ratio-SALBUTAMOL NEBULES**

Chez l'enfant, **ratio-SALBUTAMOL** doit être utilisé sous la surveillance d'un adulte qui connaît le mode d'emploi approprié du nébuliseur et qui respectera les directives du médecin.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'emploi du médicament chez les enfants de moins de 5 ans.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La prise en charge de l'asthme doit normalement s'inscrire dans une démarche thérapeutique par étapes, et l'évolution de la réponse du patient au traitement doit être suivie selon les signes cliniques et à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

### **Surveillance de la maîtrise de l'asthme**

Si l'effet du salbutamol ne dure pas au moins 3 heures, à une dose qui était auparavant efficace, il y a détérioration de l'état du patient. On doit alors communiquer sans tarder avec un médecin. Les patients doivent être avisés de ne jamais prendre plus que la dose recommandée.

Un usage accru d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques en inhalation à délai d'action rapide et à courte durée d'action pour maîtriser les symptômes d'asthme traduit généralement une détérioration de la maîtrise de l'asthme et commande la réévaluation du plan de traitement. En cas d'aggravation de l'asthme, il ne convient pas d'accroître l'usage du  $\beta_2$ -agoniste seulement, surtout pendant une période prolongée. Si la dyspnée est aiguë ou s'aggrave rapidement, il faut consulter un médecin immédiatement. Comme une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de mettre la vie du patient en danger, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager d'instaurer une corticothérapie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Comme dans le cas d'autres traitements bronchodilatateurs en inhalation, la possibilité de survenue d'un bronchospasme paradoxal doit toujours être présente à l'esprit. Le cas échéant, le traitement doit être immédiatement interrompu et remplacé par un autre.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les  $\beta_2$ -agonistes, principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme).

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

La nervosité et les tremblements sont les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'administration de salbutamol sous forme de poudre sèche, d'aérosol ou de solution pour respirateur. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit. Chez certains patients, le salbutamol en inhalation peut causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les stimulants des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à

mesure que le traitement se poursuit.

D'autres effets indésirables ont été signalés : céphalées, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, nausées, faiblesse et étourdissements.

Parmi les effets indésirables rares, mentionnons : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficultés à uriner, hypertension, angine, vomissements, vertiges, stimulation du système nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx.

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

L'acidose lactique a également été signalée très rarement chez des patients recevant du salbutamol par voie intraveineuse ou par nébulisation pour le traitement d'une exacerbation aiguë de l'asthme.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

**Tableau I Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

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



Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
			comme le propranolol, est habituellement déconseillée.
Diurétiques	C	Peuvent entraîner des modifications du tracé de l'ÉCG et/ou l'hypokaliémie; la pertinence clinique de ce phénomène n'est toutefois pas connue.	Les modifications du tracé de l'ÉCG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (p. ex. diurétiques de l'anse ou thiazidiques) peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de $\beta$ -agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un $\beta$ -agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium.
Digoxine	C	Le salbutamol peut entraîner une diminution des taux sériques de digoxine, bien que la pertinence clinique de ces observations chez les sujets atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du salbutamol et de la digoxine sur une longue période soit inconnue.	Des diminutions moyennes des taux sériques de digoxine de 16 % et 22 % ont été observées après l'administration d'une dose unique de salbutamol par voie intraveineuse et par voie orale respectivement, chez des volontaires sains qui ont reçu de la digoxine pendant 10 jours. Il serait néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent de la digoxine et du salbutamol en concomitance.
Bromure d'ipratropium	C	Des cas de glaucome aigu à angle fermé ont été signalés avec l'administration concomitante.	Un petit nombre de cas de glaucome aigu à angle fermé a été signalé chez des patients qui avaient reçu par nébuliseur une association de salbutamol et de bromure d'ipratropium. Par conséquent, la prudence est de mise quand on administre du salbutamol et un anticholinergique par nébuliseur. Les patients doivent être bien renseignés sur la façon d'utiliser ces produits et être avertis d'éviter tout contact du liquide ou de la brume de ces médicaments avec les yeux.

Légende : C = énoncé de classe

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient, et la réponse au traitement doit

être surveillée régulièrement par le médecin qui a prescrit le médicament.

**Conformément aux lignes directrices canadiennes en vigueur sur le traitement de l'asthme, un anti-inflammatoire (p. ex. un corticostéroïde) doit être ajouté au schéma thérapeutique si le salbutamol doit être utilisé plus de deux fois par jour, régulièrement ou pendant une période prolongée, afin de soulager les symptômes.**

En règle générale, lorsque le patient qui souffre d'asthme bronchique a davantage besoin d'utiliser une solution de salbutamol (sulfate de salbutamol) pour respirateur, cela signifie que son état s'aggrave et que son plan de traitement doit être réévalué.

**Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel ou si ses effets durent moins de 3 heures, le patient doit consulter sans tarder un médecin, car cela signifie habituellement que son état s'aggrave.**

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. Cependant, si, dans un cas d'une crise plus grave, la dose habituelle ne suffit plus, il peut être nécessaire d'augmenter le nombre d'inhalations. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

La solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur peut être préférée dans le traitement d'un bronchospasme grave associé à des exacerbations de bronchite chronique et d'asthme bronchique.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F. :**

**Adultes :** Le patient ayant besoin de doses uniques de 2,5 mg ou de 5,0 mg peut utiliser le contenu d'une seule dose unitaire de solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur (**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** à 2,5 mg ou 5,0 mg de salbutamol). Le traitement peut être répété 4 fois par jour, si nécessaire.

**Enfants (de 5 à 12 ans) :** Chez l'enfant ayant besoin d'une dose unique de 2,5 mg, on peut utiliser le contenu d'une seule dose unitaire de solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur (**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** à 2,5 mg de salbutamol). Une dose unitaire de 5 mg peut être utilisée s'il s'agit d'un cas plus réfractaire (voir la posologie ci-dessus). Le traitement peut être répété quatre fois par jour, si nécessaire.

Si une crise plus grave ne cède pas malgré le traitement, il peut être nécessaire de recourir à d'autres traitements. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus près.

## **Oubli d'une dose**

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la prochaine dose à l'heure habituelle, ou avant si sa respiration devient sifflante.

## **Administration**

Pour s'assurer que le patient prend réellement la bonne dose, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit lui apprendre à utiliser correctement le nébuliseur.

La solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur ne doit être utilisée que sous la direction d'un médecin, à l'aide d'un respirateur ou d'un nébuliseur. Il y a deux façons d'administrer la solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur : par nébulisation et par ventilation à pression positive intermittente. Avec un nébuliseur, on peut utiliser un embout buccal ou un masque facial. Le nébuliseur doit être raccordé à une pompe à air ou à oxygène comprimé. Le débit doit se situer entre 6 et 10 L/min. Avec un volume moyen de 3 mL de solution, un traitement unique dure environ 10 minutes. Il est recommandé de préparer une dose à la fois ou d'utiliser une dose unitaire (**ratio-SALBUTAMOL** NEBULES P.F.). Avec un respirateur à pression positive intermittente, la pression à l'inspiration est habituellement de 10 à 20 cm H<sub>2</sub>O, et la durée du traitement varie de 5 à 20 minutes, selon le patient et le réglage de l'appareil. Cette durée du traitement assure une levée plus graduelle et plus complète du bronchospasme. On a signalé que, lors de crises d'asthme aiguës, l'utilisation d'un respirateur à pression positive intermittente a été, dans plusieurs cas, associée à des cas de décès par hypoxie et par pneumothorax. Ce mode d'administration du médicament peut ne pas être efficace chez les patients présentant une obstruction grave et occasionner une très forte augmentation de la résistance des voies respiratoires. Il peut donc causer une hypercapnie et une hypoxie graves. Au cours d'un traitement par ventilation à pression positive intermittente, il est fortement souhaitable de surveiller la concentration des gaz artériels.

En milieu hospitalier, la solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur, diluée (1:5 ou 1:10) dans une solution physiologique salée stérile, doit être utilisée dans les 24 heures suivant sa dilution si elle est conservée à la température ambiante, ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

Il faut nettoyer et entretenir soigneusement le nébuliseur en suivant très rigoureusement les instructions du fabricant.

## **SURDOSAGE**

### **Signes et symptômes**

Les signes et les symptômes les plus courants d'un surdosage de salbutamol sont des

manifestations passagères régies sur le plan pharmacologique par les bêta-agonistes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). Un surdosage peut causer les effets suivants : tachycardie, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite. On doit surveiller les taux de potassium sérique.

### **Traitement**

On doit envisager d'interrompre l'administration du médicament et d'instaurer le traitement symptomatique approprié. Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation judicieuse d'un bêtabloquant cardiosélectif (p. ex. le métoprolol ou l'aténolol), tout en tenant compte du risque de déclenchement d'une crise d'asthme.

Durant l'administration continue de la solution de salbutamol pour respirateur, on peut habituellement contrer les signes de surdosage en cessant l'emploi du médicament.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

En stimulant les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire, le salbutamol produit une bronchodilatation. Cet effet se traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire, comme le démontrent les mesures spirométriques. Aux doses thérapeutiques, le salbutamol n'agit presque pas sur les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques du muscle cardiaque.

Une diminution mesurable de la résistance des voies respiratoires s'observe habituellement de 5 à 15 minutes après l'inhalation du salbutamol. L'effet maximal s'obtient généralement après 60 à 90 minutes, et une bronchodilatation significative persiste de 3 à 6 heures.

### **Pharmacocinétique**

Après inhalation des doses de salbutamol recommandées, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Après l'administration de 100 mcg de salbutamol tritié en aérosol à deux volontaires sains, les taux plasmatiques de radioactivité étaient négligeables, 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. Les concentrations plasmatiques du salbutamol peuvent même être plus basses, car la mesure ne différenciait pas la radioactivité due au médicament et celle due à son principal métabolite, un ester sulfate. Dans une étude distincte, les taux plasmatiques de salbutamol ont varié, chez dix enfants asthmatiques, de moins de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL, une heure après l'inhalation de 200 mcg de salbutamol.

Cinq patients asthmatiques ont reçu du salbutamol tritié à l'aide d'un nébuliseur installé sur une pompe à pression positive intermittente. Chez tous les patients, il y a eu au début une augmentation rapide de la concentration plasmatique de la radioactivité totale. Chez 4 des 5 patients, la concentration a continué à augmenter, pour atteindre sa valeur maximale 2 à 4 heures plus tard. Chez tous les patients, le VEMS s'est amélioré, l'effet maximal ayant été

enregistré entre 30 minutes et 2 heures plus tard. En moyenne, 12,5 % de la dose initiale ont été récupérés dans l'urine. De toute la radioactivité récupérée, 88 % l'ont été durant les 24 premières heures. Le métabolite retrouvé dans l'urine était le même que celui présent dans le plasma. Pendant les deux premières heures, le rapport salbutamol libre:métabolite était en moyenne de 2:1; à 8 heures, il n'était que de 9:11. Ce renversement du rapport s'est maintenu par la suite.

Environ 10 % de la dose de salbutamol inhalée se retrouve dans les poumons. Une fraction de 85 % du reste du salbutamol administré par aérosol-doseur est avalée. Cependant, la dose est tellement faible (100 à 200 mcg) que la quantité absolue avalée est trop petite pour avoir des effets cliniques. Le salbutamol ne se fixe que faiblement aux protéines plasmatiques. Les résultats obtenus chez des animaux indiquent que, à la suite d'une administration par voie générale, le salbutamol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, mais traverse la barrière placentaire, comme l'a montré une étude effectuée *in vitro* sur un placenta humain isolé et perfusé : une proportion de 2 % à 3 % du salbutamol qui se trouvait du côté maternel s'est retrouvée du côté fœtal du placenta.

Le salbutamol est métabolisé dans le foie. Son principal métabolite, le salbutamol-O-sulfate, a une activité pharmacologique négligeable. Le salbutamol peut aussi subir une désamination oxydative ou une glucuronoconjugaison, voire les deux.

Chez la plupart des patients, le salbutamol agit plus longtemps que l'isoprénaline, quelle que soit sa voie d'administration, parce qu'il n'est pas un substrat pour le processus de captation cellulaire des catécholamines ni pour l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase. Le salbutamol et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (> 80 %) et dans les fèces (5 % à 10 %). Les taux plasmatiques sont négligeables après l'administration en aérosol; la demi-vie plasmatique se situe entre 3,8 et 7,1 heures.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder hors de la portée des enfants.

**ratio-SALBUTAMOL NEBULE<sup>®</sup>** emballés : Conserver entre 2 °C et 25 °C.

**ratio-SALBUTAMOL NEBULE<sup>®</sup>** retirés de leur emballage : Conserver entre 2 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière. Utiliser dans les 3 mois qui suivent.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.**

Les doses unitaires de solution **ratio-SALBUTAMOL** pour respirateur (**ratio-SALBUTAMOL NEBULES<sup>®</sup>** P.F.) contiennent, sous forme de sulfate de salbutamol, l'équivalent de 2,5 mg ou de 5,0 mg de salbutamol base (équivalant à 0,5 mg/mL ou

2,0 mg/mL) dans 2,5 mL d'une solution stérile et isotonique, dont le pH a été ajusté à 3,5 à 4,5. Elles contiennent également du chlorure de sodium, de l'acide sulfurique dilué et de l'eau pour préparations injectables. Offertes en boîtes de 20 ampoules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

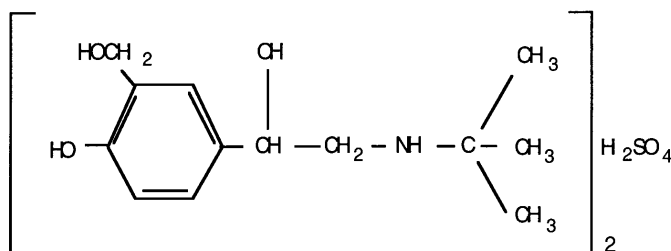
#### Substances pharmaceutiques

Dénomination commune : sulfate de salbutamol

Dénomination  
Systématique : sulfate (2:1) de  $\alpha^1$ -[(*tert*-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-*m*-xylène- $\alpha,\alpha'$ -diol

Formule moléculaire  
et masse moléculaire :  $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 H_2SO_4$ , 576,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

*Description* : Poudre blanche ou presque blanche, inodore ou presque.

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

*Valeur du pH* : 4,3

*Valeurs de pKa* : 9,3 et 10,3

*Coefficient de distribution* : Le coefficient de distribution du salbutamol entre l'octanol et l'eau, déterminé par HPLC, répond à l'équation  $\log D = -0,5$ , à un pH de 7,42 et à la température ambiante.

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

## ESSAIS CLINIQUES

Dans des essais cliniques contrôlés, l'amélioration de la fonction pulmonaire a commencé à se faire sentir en moins de 15 minutes, comme l'ont révélé les valeurs du DEMM (débit expiratoire maximum médian) et du VEMS. Les mesures du DEMM ont également montré que l'amélioration presque maximale de la fonction pulmonaire survenait en deçà de 60 à 90 minutes après deux inhalations de salbutamol et qu'une amélioration cliniquement significative se maintenait, chez la plupart des patients, généralement durant 3 à 4 heures. Dans des essais cliniques, certains patients asthmatiques ont présenté une réponse thérapeutique (définie comme le maintien du VEMS à une valeur d'au moins 15 % supérieure à la valeur de départ) qui était toujours observable 6 heures plus tard. Dans ces mêmes études, une efficacité continue du salbutamol a été démontrée sur une période de 13 semaines.

Dans des essais cliniques, deux inhalations de salbutamol, prises environ 15 minutes avant l'effort, ont empêché l'apparition d'un bronchospasme induit par l'effort, comme l'a indiqué le maintien, chez la plupart des patients, du VEMS à 80-100 % de la valeur de départ. Dans une de ces études, on a également évalué la durée de l'effet prophylactique à la suite d'efforts répétés : chez la majorité des patients, l'effet était évident à 4 heures et il l'était encore, chez environ un tiers d'entre eux, à 6 heures.

La capacité du salbutamol de provoquer une bronchodilatation chez l'humain a été mise en évidence dans de nombreuses études spirométriques et pléthysmographiques. Dans une étude portant sur les effets du salbutamol sur la résistance des voies respiratoires réalisée chez 12 patients, la résistance moyenne a augmenté de 250 % après provocation à l'acétylcholine en aérosol. Après l'utilisation de salbutamol en aérosol (200 mcg), la résistance moyenne a diminué à 78 % de la valeur initiale. Des provocations par du pollen de graminées (5 sujets) ou des poussières de maison (8 sujets) en aérosol ont entraîné une augmentation de la résistance de 265 % et de 255 % respectivement. L'administration de salbutamol a ramené la résistance des voies respiratoires aux valeurs de départ.

Des études cliniques contrôlées et d'autres résultats cliniques ont montré que le salbutamol en inhalation, tout comme d'autres agonistes  $\beta$ -adrénergiques, peut avoir un effet cardiovasculaire important chez certains patients, comme l'ont révélé les valeurs de la fréquence du pouls, de la tension artérielle, les symptômes et/ou les modifications de l'ECG.

Quand le salbutamol a été administré en aérosol-doseur à six volontaires sains, à raison de trois ou sept inhalations de 100 mcg, on a observé que trois inhalations ne causaient aucune modification des taux de potassium sérique, mais que sept inhalations provoquaient leur diminution (de 4,4 à 3,8 mEq/L). Par conséquent, la dose de salbutamol en aérosol recommandée (deux inhalations) ne devrait pas modifier les taux de potassium sérique.

Une étude à double insu, contrôlée par placebo, portant sur le pouvoir bronchodilatateur du salbutamol inhalé sous forme de poudre sèche ou d'aérosol (présentation classique) a été menée chez 20 adultes souffrant d'asthme bronchique chronique. La réponse aux traitements a été



significativement meilleure que celle au placebo. Aucune différence significative n'a été observée entre les réponses aux trois doses (100, 200 et 300 mcg) du produit en poudre sèche, mais la réponse moyenne au salbutamol à 200 mcg en aérosol a été significativement meilleure que la réponse obtenue avec le salbutamol à 200 mcg sous forme de poudre sèche.

Le salbutamol en poudre sèche à 400 mcg ou en aérosol (présentation classique) à 200 mcg a été administré à 10 adultes asthmatiques. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée au chapitre de l'amélioration du VEMS 10 minutes après l'administration de la poudre ou de la préparation en aérosol.

Le salbutamol a été administré sous forme de poudre sèche (50, 100, 200 ou 400 mcg) ou sous forme d'aérosol (200 mcg) à 10 adultes asthmatiques. La réponse la plus marquée a été obtenue avec 400 mcg de salbutamol administré sous forme de poudre sèche. Aucun effet sur la tension artérielle ni sur la fréquence du pouls n'a été observé.

L'amélioration quotidienne du DEP en réponse à une seule dose de salbutamol en inhalation (200 mcg sous forme de poudre sèche et 100 mcg sous forme d'aérosol [présentation classique]) a été mesurée chez neuf enfants asthmatiques (âgés de 5 à 13 ans) pendant 6 semaines. L'ordre d'administration de la poudre et de l'aérosol a été inversé après 3 semaines. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre l'augmentation du DEP 5 minutes après l'administration soit de 200 mcg sous forme de poudre sèche soit de 100 mcg sous forme d'aérosol. L'augmentation totale moyenne du DEP 10 minutes après l'inhalation de la poudre puis de l'aérosol (semaines 1 à 3) et celle après l'inhalation de l'aérosol puis de la poudre (semaines 4 à 6) n'étaient pas significativement différentes.

Dans une étude à double insu, contrôlée par placebo, menée chez cinq enfants, le salbutamol (200 mcg) a complètement empêché l'apparition du bronchospasme induit par l'effort chez trois d'entre eux et a grandement diminué les effets chez les deux autres.

L'administration de 10 mg de salbutamol sous forme de solution à 0,5 % à l'aide d'un respirateur Bennett à pression positive intermittente, durant 3 minutes, a entraîné une augmentation de 40 % du VEMS, l'effet maximum se faisant sentir après 90 minutes environ. L'effet a duré en moyenne 3 heures. La fréquence cardiaque a augmenté de 9 battements/min en moyenne; l'effet, maximal après 25 minutes, a duré environ 36 minutes. Aucune modification de l'ECG n'a été observée.

Vingt-huit adultes atteints d'asthme chronique grave se sont administré à la maison à l'aide d'un nébuliseur portatif (sans pression positive intermittente) une solution de salbutamol à 0,5 %. La dose était de 0,5 mL (2,5 mg de salbutamol) dans 4,5 mL de solution physiologique salée, de 2 à 4 fois par jour, et le traitement a duré de 0,9 à 2,7 ans (moyenne : 1,7 an). Pour chaque patient, la période de traitement a été comparée rétrospectivement à une période témoin d'égale durée, qui avait précédé le traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les périodes témoin et expérimentale en ce qui concerne les épreuves de la fonction respiratoire effectuées avant et après l'administration de 5 inhalations de salbutamol en aérosol pressurisé ni entre les nombres de visites au service des urgences de patients ambulatoires, d'hospitalisations, de congés de maladie ou de jours d'hospitalisation. Cependant, il y a eu, durant la période de

traitement, une diminution significative de la durée des congés de maladie et des traitements en milieu hospitalier; la moitié des patients ont mentionné qu'ils dormaient plus facilement et les deux tiers, qu'ils pouvaient plus facilement faire de l'exercice.

Dans 10 études réalisées chez des enfants, 189 patients de 14 ans et moins ont reçu une solution de salbutamol à 0,5 % à l'aide d'un nébuliseur portatif. Dans la plupart des cas, la dose a varié de 0,5 à 1,0 mL par traitement, diluée dans un volume de solution physiologique salée suffisant pour donner un volume final de 2,0 mL. Le traitement a donné de très bons résultats chez les enfants asthmatiques, mais pas chez ceux qui souffraient de bronchite ou de bronchiolite. Le salbutamol a été très bien toléré dans ces études. Un auteur a signalé deux cas de tremblements de muscles squelettiques, mais il a souligné que ces deux patients recevaient concurremment un bronchodilatateur oral. Le seul autre effet indésirable signalé a été une légère tachycardie occasionnelle.

Une utilisation prolongée de salbutamol (sulfate de salbutamol) n'a causé, chez la plupart des patients, aucune modification significative de l'ECG, de la glycémie, des fonctions hépatique et rénale ni des paramètres hématologiques.

Les effets hémodynamiques du salbutamol i.v. ont été étudiés chez des sujets présentant un trouble de la valvule mitrale. À une dose de 1 mcg/kg, le salbutamol a fait baisser la pression aortique moyenne de 7 mm Hg, augmenter le débit cardiaque de 0,6 L/min et diminuer la résistance vasculaire systémique de 7 unités. Il n'a causé aucun changement dans la durée de l'éjection du ventricule gauche. À une dose de 2 mcg/kg, le salbutamol a fait augmenter la consommation moyenne d'oxygène de 21 mL/min, diminuant ainsi la différence artérioveineuse en oxygène de 10 mL/min en moyenne. Le salbutamol n'a aucun effet sur le rapport ventilation/irrigation pulmonaires; par conséquent, contrairement à l'isoprénaline, il n'augmente pas l'hypoxie durant une crise d'asthme aiguë.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que, comparativement à l'isoprénaline, le salbutamol agit de préférence sur les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. Tandis qu'il est reconnu que ces derniers sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, dans le cœur, il y en aurait entre 10 % et 50 %, mais leur fonction précise n'est pas encore connue.

Les effets pharmacologiques des agonistes  $\beta$ -adrénergiques, dont le salbutamol, sont en partie attribuables au fait qu'en se liant à ces récepteurs, ils stimulent la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate cyclique (AMPC) par l'adénylate cyclase, l'enzyme intracellulaire qui catalyse cette réaction. Or une augmentation des taux d'AMPC est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération des

médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier par les mastocytes. Les données indiquent que l'effet myorésolutif du salbutamol dure plus longtemps que celui de l'isoprénaline. D'après les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu animal isolé, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur considérable chez l'animal. Ainsi chez le cobaye anesthésié, l'administration d'une dose de 100 mcg/kg de salbutamol par voie i.v. prévient complètement le bronchospasme induit par l'acétylcholine.

Chez le cobaye, l'administration de 250 mcg/mL de salbutamol en aérosol durant une minute a prévenu le bronchospasme induit par l'acétylcholine sans causer d'effet chronotrope. La bronchodilatation causée par l'administration de salbutamol par voie orale à des cobayes éveillés a duré plus longtemps (du point de vue du temps moyen écoulé entre la provocation par l'acétylcholine et la dyspnée) que celle causée par l'administration d'isoprénaline. En effet, l'activité protectrice du salbutamol s'est prolongée jusqu'à 6 heures dans ce cas.

Chez le chat et le chien anesthésiés, l'administration de salbutamol a prévenu l'apparition du bronchospasme provoqué par la stimulation du nerf vague, sans entraîner d'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  $\beta_1$ -adrénergiques du cœur.

D'après les résultats de plusieurs études, les effets inotrope et chronotrope du salbutamol sur des préparations d'oreillette de cobaye isolées sont, sur une base pondérale, respectivement 2 000 à 2 500 et 500 plus faibles que ceux de l'isoprénaline. Comparé à ceux de l'orciprénaline, les effets inotrope et chronotrope du salbutamol sont respectivement 40 et 4 fois moins puissants. Comme en témoigne la mesure du débit sanguin dans le membre postérieur du chien anesthésié, l'effet vasodilatateur du salbutamol sur les vaisseaux des muscles squelettiques est 5 fois moins puissant que celui de l'isoprénaline. Sur l'oreille de lapin perfusée, l'activité vasodilatatrice du salbutamol n'équivaut qu'à un dixième de celle de l'isoprénaline. Chez le chien, le salbutamol a augmenté le débit coronarien, ce qui, plus tard, s'est révélé être le résultat d'un effet vasodilatateur direct du salbutamol sur les artères coronaires.

L'administration de 25 mcg/kg de salbutamol chez six chiens ayant un pontage cardiaque droit a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien. Des cas d'arythmies cardiaques et de morts subites (présence de signes de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observés dans de récentes études réalisées chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens par suite de l'administration concomitante de  $\beta$ -agonistes et de méthylxanthines. On ignore encore la portée de ces résultats chez l'humain.

Des études menées chez l'animal ont montré que le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

## **TOXICOLOGIE**

## **Toxicité aiguë**

<b>Espèces (n)</b>	<b>LD<sub>50</sub> orale</b>	<b>DL<sub>50</sub> intraveineuse</b>
Souris (10)	> 2000 mg/kg	72 mg/kg
Rat (10)	> 2000 mg/kg	60 mg/kg

<b>Rat (n)</b>	<b>DL<sub>50</sub> intrapéritonéale (mg/kg)</b>
Nouveau-né (155)	216 mg/kg
Tout juste sevré (100)	524 mg/kg
Âgé de deux semaines (90)	437 mg/kg

La fréquence respiratoire chez les animaux ayant reçu le salbutamol a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde. La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est généralement survenue dans les 4 heures qui ont suivi l'administration du médicament.

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

## **Toxicité subaiguë (4 mois)**

Des rats ont reçu deux fois par jour des doses croissantes de 0,5 mg/kg à 25 mg/kg de salbutamol par voie orale. Exception faite d'une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, aucune autre modification hématologique significative n'a été observée. Les taux d'azote uréique du sang et d'AST étaient élevés, tandis que ceux du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurés inchangés. Aux doses plus élevées, la fente hypophysaire contenait une plus grande quantité de matériel PAS-positif.

Des chiens ont reçu deux fois par jour des doses croissantes de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg de salbutamol par voie orale. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, en particulier aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué dans les deux groupes après 16 semaines de traitement. La numération plaquettaire a augmenté après 8 semaines, à la plus forte dose. Aucune modification des paramètres biochimiques n'a été observée. La seule modification histologique significative a été l'apparition de corps amyloïdes dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'administration biquotidienne de 1 000 mcg de salbutamol en d'aérosol pendant 3 mois n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ou du cœur.

## **Toxicité à long terme**

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu 2, 10 ou 50 mg/kg/j de salbutamol par voie

orale pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/j pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/j pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que la fréquence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Aucune tumeur de ce genre n'a été observée chez la souris.

### **Mutagénicité**

Des tests *in vitro* utilisant quatre microorganismes n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

### **Carcinogénicité**

Dans une étude de 2 ans menée chez le rat, l'administration de doses de sulfate de salbutamol correspondant à 111, 555 et 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain a causé une augmentation significative, liée à la dose, de la fréquence du léiomyome bénin du mésovarium. Dans une autre étude, cet effet a été bloqué par l'administration concomitante de propranolol. La portée de ces résultats n'est pas connue chez l'être humain. Aucun signe de pouvoir oncogène n'a été observé lors d'une étude de 18 mois menée chez la souris et d'une étude menée la vie durant chez le hamster.

### **Pouvoir tératogène**

L'administration de doses de salbutamol équivalant à 14 fois la dose en aérosol recommandée chez l'être humain s'est révélée tératogène chez la souris. Elle s'est également avérée tératogène par voie sous-cutanée à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'enfant (21 kg), et à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'humain adulte.

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

Chez le rat, l'administration orale de doses de salbutamol de 0,5; 2,32; 10,75 ou 50 mg/kg/j pendant toute la durée de la gestation n'a provoqué aucune anomalie importante chez les fœtus. Cependant, une augmentation de la mortalité néonatale a été observée à la plus forte dose. Aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats n'a été observé.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez des lapines Stride Dutch qui, pendant toute la durée de leur gestation, ont reçu des doses de 0,5; 2,32 ou 10,75 mg/kg/j par voie orale. Un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (37 %) à la dose de 50 mg/kg/j, soit l'équivalent de 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain.

## **RÉFÉRENCES**

1. Ahrens RC, Smith GD. Albuterol: an adrenergic agent for use in the treatment of asthma pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. *Pharmacotherapy* 1984; 4(3):105-121.
2. Anderson SD, Seale JP, Rozea P, Bandler L, Theobald G, Lindsay DA. Inhaled and oral salbutamol in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114(3):493-500.
3. Anderson PB, Goude A, Peake MD. Comparison of salbutamol given by intermittent positive-pressure breathing and pressure-packed aerosol in chronic asthma. *Thorax* 1982; 37(8):612-616.
4. Anon Salbutamol: a review. *Drugs* 1971; 1: 274-302.
5. Assem ESK, Schild HO. Inhibition by sympathomimetic amines of histamine release by antigen in passively sensitized human lung. *Nature* 1969; 224(223):1028.
6. Asthma bronchodilators and asthma mortality. *Lancet* 1969, 2(7615):305-307.
7. Barnes PJ, Pride NB. Dose-response curves to inhaled -adrenoceptor agonists in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:677-682.
8. Bass BH, Disney ME, Morrison-Smith J. Effect of salbutamol on respiratory function in children with asthma. *Lancet* 1969; 2:438.
9. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. Inhaled salbutamol (albuterol) vs injected epinephrine in the treatment of acute asthma in children. *J Pediatr* 1983; 102(3):465-469.
10. Berg IM, Berg T, Rindqvist I: Salbutamol in the treatment of asthmatic children. A comparison of oral and inhalation therapy alone and in combination. *European Journal Respiration Diseases* 1981; 63:305-309.
11. Boe J, Wicksell M: Domiciliary nebulized salbutamol solution in the treatment of severe asthma bronchial. *current Therapeutic Research* 1982; 32(4):555-565.
12. Brittain RT, Farmer JB, Jack D, Martin LE, Simpson WT. Alpha-[(t-Butylamine) methyl]-4-hydroxy-m-xylene-alpha1, alpha 3-diol (AH-3365) a selective beta-adrenergic stimulant. *Nature* 1968; 219:862-863.
13. Brittain RT. A comparison of the pharmacology of salbutamol with that of isoprenaline, orciprenaline and trimetoquinol. *Postgrad Med J* 1971; 476. 11.
14. Cayton RM, Webber B, Paterson Jw, Clark TI A comparison of salbutamol given by

- pressure-packed aerosol or nebulization via IPPB in acute asthma. *Br J Dis Chest* 1978; 72:222-224.
15. Choo-Kang YFJ, Grant IWB: Comparison of two methods of administering bronchodilator aerosol to asthmatic patients. *Br Med J* 1975; 2: 119-120.
  16. Choo-Kang YF, Simpson WT, Grant IW. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J* 1969, 2(652):287-289.
  17. Christensson P, Arborelius M, Lilja B. Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: Dose aerosol vs jet nebulizer. *Chest* 1981; 79(4):416-419.
  18. Collier JG, Dornhorst AC. Evidence for two different types of beta-receptors in man. *Nature* 1969; 223(212):1283-1284.
  19. Corris PA, Neville E, Nariman S, Gibson GJ. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38(4):292-296.
  20. Croner S, Hedenskog S, Kjellman NI, Odelram H. Salbutamol by powder or spray inhalation in childhood asthma. *Allergy* 1980; 35(7):589-592.
  21. Cullum VA, Farmer JB, Jack D, Levy GP. Salbutamol: a new, selective beta-adrenoceptive receptor stimulant. *Br J Pharmacol* 1969; 35(1):141-151.
  22. Dawson KP, Unter CE, Deo S, Fergusson DM. Inhalation powder and oral salbutamol combination. *Arch Dis Childh* 1986; 61(11):1111-1113.
  23. Duncan D, Patterson IC, Harris D, Crompton GK. Comparison of the bronchodilator effects of salbutamol inhaled as a dry powder and by conventional pressurized aerosol. *British Journal Clinical Pharmacology* 1977; 4:669-671.
  24. Evans ME, Walker SR, Brittain RT, Paterson JW. The metabolism of salbutamol in man. *Xenobiotica* 1973; 3(2):113-120.
  25. Farmer JB, Levy PG. New sympathomimetic amines: action on catecholamine receptors. *Br J Pharmacol* 1968; 34(3):698P.
  26. Farmer JB, Levy GP. Comparative b-adrenoceptive stimulant properties of salbutamol (AH-3365, orciprenaline and soterenol (MJ-1992)). *Br J Pharmacol* 1969, 35(2):358-359.
  27. Farmer JB, Kennedy I, Levy GP, Marshall RJ. A comparison of the beta-adrenoreceptor stimulant properties of isoprenaline, with those of orciprenaline, salbutamol, soterenol and trimetoquinol on isolated atria and trachea of the guinea pig. *J Pharm Pharmacol* 1970;22(1):61-63.

28. Farmer JB, Levy GP, Marshall RJ. A comparison of the beta-adrenoreceptor stimulant properties of salbutamol, orciprenaline, and soterenol with those of isoprenaline. *J Pharm Pharmacol* 1970;22(12):945-947.
29. Fergusson RJ, Carmichael J, Rafferty P, Willey RF, Crompton GK, Grant IW. Nebulized salbutamol in life-threatening asthma: is IPPB necessary? *Br J Dis Chest* 1983; 77(3):255-261.
30. Fletcher CM, Herzheimer H. Salbutamol: Proceedings of an international symposium. *Postgrad Med J* 1971; 47(suppl):3-133.
31. Francis PW, Krastins IR, Levison H. Oral and inhaled salbutamol in the prevention of exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics* 1980; 66(1):103-108.
32. Gayrard P, Orehek J, Charpin J: Comparative study of new beta-adrenergic stimulant in asthma: salbutamol. *Postgrad Med J* 1971;47(suppl):46.
33. Goldman JM, Hadley ME. The effect of butoxamine, N-isopropylmethoxamine and salbutamol (AH-3365) on melanophore beta-adrenergic receptors. *J Pharm Pharmacol* 1969, 21(12):854-855.
34. Grant IWB. Bronchodilator aerosols. Proceedings of the chest and heart association conference on new ideas in asthma and its management. 1969, 48-53.
35. Grimwood K, Fergusson DM, Dawson KP: Combination of salbutamol inhalation powder and tablets in asthma. *Arch Dis Childh* 1983; 58(4):283-285.
36. Grimwood K, Johnson-Barrett JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalation powder, or nebulizer? *Br Med J (Clin Res Ed)* 282(6258):105-106.
37. Hallworth GW. An improved design of powder inhaler. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4:673-675.
38. Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. *J Allergy Clin Immunol* June 1990; 85(6):1098-1111.
39. Hartley D, Jack D, Lunts LHC, Ritchie AC. New class of selective stimulants of beta-adrenergic receptors. *Nature* 1968, 219(156):861-862.
40. Hartley JPR, Nogrady SG, Seaton A. Bronchodilator effects of dry powder administered by Rotahaler. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 689-690.
41. Hartley JP, Nogrady SG, Seaton A. Longterm comparison of salbutamol powder with salbutamol aerosol in asthmatic out-patients. *Br J Dis Chest* 1979; 73(3):271-276.



42. Heaf PJ, Mattila MJ. Assessment of bronchodilator drugs on asthmatic out-patients by daily measurements of the peak expiratory flow rate. *Arzneimittel-forschung* 1969; 19(12):1927-1929.
43. Hetzel MR, Clark TJ: Comparison of salbutamol Rotahaler with conventional pressurized aerosol. *Clin Allergy* 1977; 7(6):563-568.
44. Kamburoff PL, Rime FJ. Oral and Inhaled salbutamol as a bronchodilator. *BrJ Dis Chest* 1970; 64(1):46-54.
45. Kelman CR, Palmer KN, Cross MR. Cardiovascular effects of AH.3365 (salbutamol). *Nature* 1969; 221(187):1251.
46. Kennedy MC. Beta-adrenergic stimulants in asthma. *Br Med J* 1969; 3(663):174.
47. Kennedy MC, Simpson WT. Human pharmacological and clinical studies on salbutamol: a specific beta-adrenergic bronchodilator. *Br J Dis Chest* 1969; 63(3):165-174.
48. Konig P. Treatment of severe attacks of asthma in children with nebulized B2 adrenergic agents. *Ann Allergy* 1978; 40(3):185-188.
49. Latimer KM, Robert R, Dolovich J, Hargreave FE. et al: Salbutamol: comparison of bronchodilating effect of inhaled powder and aerosol in asthmatic subjects. *Can med Assoc* 1982; 127(9):857-859.
50. Lee H, Evans HE. Lack of cardiac effect from repeated doses of albuterol aerosol. *Clin Pediatr (Phila)* 1986;25(7):349-352.
51. Lenney W, Milner AD, Hiller EJ. At what age do bronchodilator drugs work? *Arch Dis Childh* 1978; 53(7):532-535.
52. Lenney W, Milner AD, Hiller EJ. Use of salbutamol powder in childhood asthma. *Arch Dis Childh* 1978; 53(2):958-961.
53. Lewis AAG, ed. Salbutamol: Proceedings of an International symposium. *Post Grad Med J* 1971; 47(Suppl):3-133.
54. Lewis RA, Fleming JS. Fractional deposition from a jet nebulizer: how it differs from a metered-dose inhaler. *Br J Dis Chest* 1985; 79(4):361-367.
55. Muittari A, Ahonen A. Comparison of the bronchodilator effect of inhaled salbutamol powder and pressurized salbutamol aerosol. *Current Therapeutic Research* 1979; 25(6):804-808.

56. Nayler WG: Some observations on the pharmacological effects of salbutamol, with particular reference to the cardiovascular system. *Postgrad Med J* 1971;47(suppl):21.
57. Neville A, Palmer, JB, Goddie J, May CS, Palmer KN, Murchison LE. Metabolic effects of salbutamol: comparison of aerosol and intravenous administration. *Br Med J* 1977; 1(6058):413-414.
58. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985;88(2suppl): 152.
59. Orgel HA, Meltzer EO, Welch MJ, Kemp JP. Inhaled albuterol powder for the treatment of asthma - a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75(4):468-471.
60. Palmer KN, Diament ML. Dynamic and static lung volumes, blood-gas tensions, and transfer factor in chronic obstructive bronchitis. *Lancet* 1969; 1(7605):1073-1075.
61. Palmer KN. Progress in asthma. *Postgrad Med J* 1969; 45: 336-341.
62. Palmer KN, Legge JS. Disodium cromoglycate in exercise-induced asthma. *Lancet* 1969, 2(7613): 219.
63. Palmer KN, Diament ML. Effect of salbutamol on blood-gas tensions in asthma. *Lancet* 1969, 2(7619):541.
64. Palmer KM, Diament ML. Effect of salbutamol on spirometry and blood-gas tensions in bronchial asthma. *Br Med J* 1969; 1(635):31-32.
65. Palmer KN, Diament ML. Dynamic and static lung volumes and blood-gas tensions in bronchial asthma. *Lancet* 1969; 1(7595):591-593.
66. Paterson JW. Salbutamol (Ventolin). *Prescribers* 1970; 10: 19.
67. *Postgrad Med J*. March 1971; (Supplement 47).
68. Pover GM, Browning AK, Mullinger BM, Butler AG, Dash CH. A new dry powder inhaler. *Practitioner* 1982; 226: 565-567.
69. Pullan CR, Martin AJ. Protective effect of inhaled salbutamol powder in children assessed by histamine challenge. *Br Med J* 1980; 280(6211):364-365.
70. Radford M: Effect of salbutamol in infants with wheezy bronchitis. *Arch Dis Childh* 1975; 50(7):535-538.
71. Riding WD, Chatterjee SS, Dinda P. Clinical trial of a new B-adrenergic stimulant in asthma. *Br J Clin Pract* 1969; 23(5):217-219.

72. Riding WD, Dinda P, Chatterjee SS. The bronchodilator and cardiac effects of five pressure-packed aerosols in asthma. *Brit J Dis Chest* 1970; 64(1):37-45.
73. Ruffin RE, Obminski G, Newhouse MT. Aerosol salbutamol administration by IPPB: lowest effective dose. *Thorax* 1978; 33(6):689-693.
74. Rutter N, Milner AD, Hiller EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. *Arch Dis Childh* 1975; 50(9):719-722.
75. Salbutamol (Ventolin) for asthma. *Drug* 1969; 7(10):38-39.
76. Shenfield GM, Evans ME, Paterson JW. The effect of different nebulizers with and without intermittent positive pressure breathing on the absorption and metabolism of salbutamol. *British Journal Clinical Pharmacology* 1974; 1:295-300.
77. Shenfield GM, Evans ME, Walker SR, Peterson JW. The fate of nebulized salbutamol (albuterol) administered by intermittent positive pressure respiration to asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108(3):501-505.
78. Shepherd GL, Hetzel MR, Clark TJ. Regular versus symptomatic aerosol bronchodilator treatment of asthma. *Br J Dis Chest* 1981; 75(2):215-217.
79. Shanahan EA, Wahlquist ML, Wilmshurst EG. Effects of beta 2-adrenoreceptor stimulation on cardiac metabolism in the conscious dog. *Br J Pharmacol* 1979;66(2):229-233.
80. Sodha RJ, Schneider H. Transplacental transfer of beta-adrenergic drugs studied by an in vitro perfusion method of an isolated human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(3):303-310.
81. Sovijarvi ARA, Lahdensuo A, Muittari A. Bronchodilating effect of salbutamol inhalation powder and salbutamol aerosol after metacholine-induced bronchoconstriction. *Current Therapeutic Research* 1982; 32(4):566-573.
82. Spector SL, Garza GM: Dose-response effects of albuterol aerosol compared with isoproterenol and placebo aerosols: response to albuterol, isoproterenol, and placebo aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(4): 280.
83. Swenson ER, Aitken ML. Hypokalemia occurs with inhaled albuterol. *American Review Respiratory Disease* 1985;131(4Pt.2):A99.
84. Tal A, Bavilski C, Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71(1):13-18.

85. Tarala RA, Madsen BW, Paterson JW. Comparative efficacy of salbutamol by pressurized aerosol and wet nebulizer in acute asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10(4):393-397.
86. Tarlo SM, Broder I, Corey P, Davies G. A one-year study of salbutamol inhaled powder administered by a breath-activated device in asthmatics. *Current Therapeutic Research* 1984; 35(4):566-574.
87. Tattersfield AD, McNicol MW. Salbutamol and isoproterenol: A double-blind trial to compare bronchodilator and cardiovascular activity. *New Eng J* 1970; 1:65.
88. Today's Drugs - Bronchodilators. *Brit. Med. J.* 1970, 1(693):415-416.
89. Walker SR, Evans ME, Richards Aj, Paterson JW. The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13(6):861-867.
90. Walters EH, Cockcroft A, Griffiths T, Rocchiccioli K, Davies BH. Optimal dose of salbutamol respiratory solution: comparison of three doses with plasma levels. *Thorax* 1981; 36(8):625-628.
91. Warrell DA, Robertson DG, Howes JN, Conolly ME, Paterson JW, Beilin LJ, et al. Comparison of cardiorespiratory effects of isoprenaline and salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br Med J* 1970; 1(688):65-70.
92. Webber BA, Collins JV, Branthwaite MA. Severe acute asthma: a comparison of three methods of inhaling salbutamol. *Br J Dis Chest* 1982; 76(1):69-74.
93. Webber BA, Shenfield GM, Paterson JW. A comparison of three different techniques for giving nebulized albuterol to asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109(2):293-295.
94. Wood DO, Chandler D, Dugdale AE. Two methods of administering nebulized salbutamol: a controlled study. *Aust Paediatr J* 1978; 14(3):150-153.
95. Monographie de <sup>Pr</sup>VENTOLIN<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Inc., date de révision : 3 octobre 2007.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### <sup>Pr</sup>ratio-SALBUTAMOL sulfate de salbutamol en nebulés P.F.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** Veuillez le lire attentivement avant de commencer votre traitement. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est pour votre usage personnel. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez donc jamais à une autre personne, car même si celle-ci présente les mêmes symptômes que vous, ce médicament pourrait lui causer du tort.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** (sulfate de salbutamol) est un médicament que vous a prescrit votre médecin pour aider à soulager les troubles respiratoires chez les personnes qui souffrent :

- d'asthme;
- d'autres maladies pulmonaires.

##### Les effets de ce médicament :

Ce médicament peut soulager l'oppression thoracique et la respiration sifflante si vous souffrez d'asthme ou d'une autre maladie pulmonaire.

Le salbutamol est un médicament appartenant au groupe des bronchodilatateurs. Ce médicament produit un relâchement des muscles des petits conduits par lesquels l'air arrive aux poumons, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager l'oppression thoracique, la respiration sifflante et la toux, afin que vous puissiez respirer plus facilement.

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

N'utilisez pas **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de cette préparation (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »);
- votre fréquence cardiaque est supérieure à la normale.

##### L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** est le sulfate de salbutamol.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le chlorure de sodium, l'acide sulfurique dilué et l'eau.

##### La forme pharmaceutique est :

Chaque ampoule de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** renferme l'équivalent de 1 mg/mL ou 2 mg/mL de salbutamol base, sous forme de sulfate de salbutamol.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** si :

- vous avez déjà dû cesser de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- vous êtes sous traitement en raison d'un trouble de la thyroïde;
- vous êtes sous traitement pour cause d'hypertension ou en raison d'un problème cardiaque;
- vous êtes diabétique;
- vous avez des antécédents de convulsions;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

De rares cas d'acidose lactique (quantité d'acide lactique trop élevée dans le sang) ont été signalés chez des patients recevant des doses élevées de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** Si vous présentez des symptômes (voir le tableau sur les effets secondaires graves), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Il se pourrait que votre médecin décide de ne pas vous prescrire ce médicament au cours des trois premiers mois de votre grossesse ni pendant que vous allaitez, le cas échéant. Cependant, il pourrait y avoir des circonstances dans lesquelles il en décidera autrement.

Si le soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique n'est pas aussi bon que d'habitude, faites-le savoir à votre médecin le plus tôt possible. Si vous remarquez une aggravation soudaine de votre essoufflement, et si votre respiration devient sifflante peu après la prise de votre médicament, mentionnez-le à votre médecin le plus tôt possible. En effet, il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et que vous ayez besoin de prendre un autre type de médicament en plus de celui-ci.

##### Enfants

Chez l'enfant, **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** doit être utilisé sous la surveillance d'un adulte qui connaît le mode d'emploi approprié du nébuliseur et qui respectera les directives du médecin.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez à ce que votre médecin soit informé des autres médicaments que vous prenez (p. ex. médicaments contre la dépression et les allergies, autres médicaments dégageant les voies respiratoires [p. ex. autres médicaments contre l'asthme], agents pour le traitement de l'hypertension ou des affections cardiaques, diurétiques [médicaments favorisant l'élimination de l'eau], etc.), y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance et les produits de phytothérapie et de médecine douce.

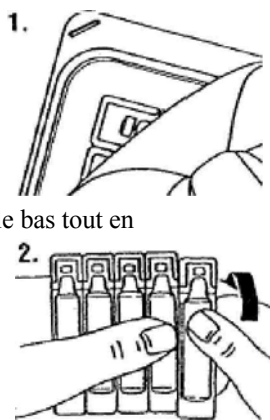
### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez attentivement les directives ci-dessous. Il est important que vous utilisiez **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** correctement si vous voulez en retirer le maximum d'effets.

**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** contient des doses unitaires pré-diluées d'un bronchodilatateur, le salbutamol (2,5 mg ou 5 mg de salbutamol dans 2,5 mL de solution saline), sans agent de conservation.

**Avant de commencer le traitement, assurez-vous de bien connaître le mode d'emploi de votre nébuliseur et de savoir comment en faire l'entretien.**

1. Le contenu de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** doit être inhalé à l'aide d'un nébuliseur. N'ouvrez le plateau d'aluminium qu'au moment d'utiliser **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.**
2. Préparez le nébuliseur à recevoir la solution, conformément aux directives du fabricant.
3. Pour ouvrir le plateau d'aluminium, relevez le coin marqué d'une flèche noire et tirez (voir le diagramme 1). N'enlevez pas complètement le couvercle. Sortez toutes les ampoules.
4. Pour détacher **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.**, tirez une ampoule vers le bas tout en tenant les autres solidement (voir le diagramme 2). Remettez les autres ampoules dans le plateau en aluminium, rabattez le couvercle en aluminium et replacez le plateau dans sa boîte.
5. Pour ouvrir une ampoule, tenez solidement le haut de l'ampoule et appliquez un mouvement de torsion à la partie inférieure (voir le diagramme 3).
6. Dirigez l'ouverture de l'ampoule dans la chambre de nébulisation du nébuliseur et pressez délicatement (voir le diagramme 4). Assurez-vous que vous videz complètement l'ampoule.
7. Agitez délicatement le nébuliseur et installez-y un embout buccal ou un masque facial. Branchez le tout à une pompe à air ou à oxygène, pour instaurer le traitement.



8. Inspirez aussi calmement et régulièrement que possible jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de buée dans la chambre du nébuliseur. Le traitement est alors terminé.
9. Une fois le traitement terminé, jetez ce qui reste de solution à l'intérieur de la chambre de nébulisation.

### Conservation de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** et entretien du nébuliseur

**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** N'ouvrez qu'un plateau d'aluminium à la fois. Utilisez les 5 ampoules avant d'ouvrir un autre plateau. Inscrivez la date à laquelle vous ouvrez le plateau pour la première fois. Après avoir pris une ampoule, remettez toujours le plateau d'aluminium recouvert dans sa boîte. Jetez toute ampoule non utilisée dans les 3 mois qui suivent l'ouverture du plateau.

**Nettoyage du nébuliseur :** Après chaque nébulisation, nettoyez le nébuliseur en suivant les étapes ci-dessous :

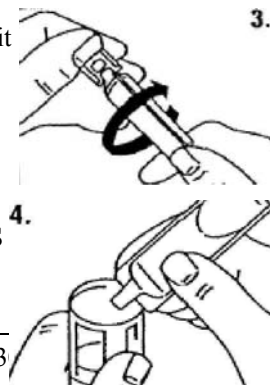
#### Nettoyage du nébuliseur :

1. Retirez le tube d'alimentation du nébuliseur et démontez l'appareil.
2. Lavez à l'aide d'une solution détergente chaude. Rincez le tube à l'eau.
3. Nettoyage des tubes d'admission :
  - a. Introduisez 3 mL de solution détergente dans la chambre de nébulisation, puis remontez l'appareil et faites-le fonctionner pendant 2 minutes.
  - b. Enlevez et rincez la chambre de nébulisation à l'eau chaude; versez-y 3 mL d'eau chaude, puis replacez-la dans l'appareil et faites fonctionner celui-ci pendant 2 minutes de plus.
  - c. Désassemblez le tout et rincez à l'eau chaude.
4. Séchage de la tubulure externe :
  - a. Raccordez le tube du nébuliseur à la pompe à l'aide du tube d'alimentation.
  - b. Mettez la pompe en marche et laissez l'air circuler pendant 1 minute. En cas d'obstruction, nettoyez les orifices et les raccords avec un détergent, puis rincez-les à l'eau.
  - c. Remontez le tout.

**ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** doit être inhalé à l'aide d'un nébuliseur pour qu'il pénètre dans vos poumons. Vous ne devez ni l'avaler ni vous l'injecter.

#### Dose habituelle :

Utilisez **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** conformément aux directives de votre



médecin. Ce dernier vous indiquera le nombre de nebulés à prendre ainsi que la fréquence à laquelle vous devez les prendre. Si vous n'êtes pas certain de la dose ou du moment où vous devez prendre votre médicament, informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Bien que **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** puisse faire effet jusqu'à 6 heures durant, la durée de l'action ne devrait pas être inférieure à 4 heures. **Si l'effet dure moins de 3 heures, ou si vous remarquez une aggravation soudaine de votre essoufflement et que vous avez une respiration sifflante après avoir pris votre dose habituelle de ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F., communiquez immédiatement avec votre médecin.** N'augmentez pas la dose ni la fréquence des traitements sans consulter d'abord votre médecin. Si vos symptômes s'aggravent, informez-en votre médecin le plus tôt possible.

Les seuls autres médicaments (y compris les antiasthmatiques) pouvant être pris lorsque vous vous utilisez **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** sont ceux que vous a prescrits le médecin.

**Si vous prenez régulièrement ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F. à raison de 2 fois par jour ou plus et que vous ne prenez aucun autre antiasthmatique, vous devez en parler à votre médecin, car il pourrait vouloir réévaluer votre plan de traitement. Si vous n'obtenez pas de soulagement malgré 3 ou 4 traitements par jour, communiquez avec votre médecin. N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans consulter d'abord votre médecin.**

**Adultes :** Le patient ayant besoin de doses uniques de 2,5 mg ou de 5 mg peut utiliser une dose unitaire de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** (2,5 mg ou 5 mg de salbutamol). Le traitement peut être répété 4 fois par jour, au besoin.

**Enfants (de 5 à 12 ans) :** L'enfant ayant besoin d'une dose unique de 2,5 mg peut utiliser une dose unitaire de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** (2,5 mg de salbutamol). Une dose unitaire de 5 mg peut être utilisée dans les cas plus réfractaires (voir posologie ci-dessus).

**Surdosage :**

Si, par accident, vous prenez **une dose supérieure à celle qui vous a été prescrite**, vous risquerez alors davantage d'éprouver des effets secondaires comme des battements cardiaques plus rapides, des maux de tête, des tremblements ou de l'agitation. Bien que ces effets disparaissent généralement en quelques heures, vous devriez quand même en informer votre médecin dès que possible.

En cas de surdosage **excessif**, avertissez votre médecin sans tarder ou communiquez avec le service des urgences de l'hôpital le plus proche, ou encore avec un centre antipoison. Apportez le présent dépliant ou votre médicament pour que le personnel de

l'hôpital ou du centre antipoison sache quel médicament vous avez pris.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Il arrive, dans certains cas très occasionnels, que l'utilisation de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.** entraîne un léger tremblement ou un mal de tête, ou encore une légère accélération et/ou une intensification des battements cardiaques. Des crampes musculaires peuvent également survenir, mais il s'agit là d'un effet plutôt rare. Ces effets disparaissent généralement avec la poursuite du traitement. Si vous ressentez de tels effets, informez-en votre médecin, mais ne cessez pas de prendre votre médicament, sauf avis contraire de sa part. Si vous sentez que votre fréquence cardiaque est irrégulière, mentionnez-le à votre médecin le plus tôt possible. Si vous n'obtenez plus un aussi bon soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique que d'habitude, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et qu'il nécessite l'ajout d'un autre type de médicament.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti à la prise de **ratio-SALBUTAMOL NEBULES P.F.**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre 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 pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Augmentation de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique, ou difficulté à respirer (signe de bronchospasme)			X

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
<p><i>Réactions allergiques (hypersensibilité)</i>                      Enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, accompagnée d'une difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes d'œdème de Quincke).                      Éruption cutanée ou autre effet touchant la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre.                      Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop faible (signe d'hypotension).</p>			X
<p>Respiration profonde et rapide, vomissements, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, malaise (signes d'acidose lactique — quantité d'acide lactique trop élevée dans le sang)</p>			X

\* Si vous croyez que vous présentez un de ces secondaires, vous devez consulter votre médecin dans les plus brefs délais.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Rangez **ratio-SALBUTAMOL** NEBULES P.F. en lieu sûr, hors de la portée des enfants. Comme tout médicament, il peut leur être nocif.

Conservez **ratio-SALBUTAMOL** NEBULES P.F. dans un endroit sec entre 2 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
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<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

**NE JETEZ PAS LE PRÉSENT DÉPLIANT DE RENSEIGNEMENTS** avant d'avoir fini votre traitement, car vous pourriez avoir besoin de le relire.

Vous pouvez vous procurer le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
 1 (877) 777-9117 (français)  
 ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
 30 Novopharm Court  
 Toronto (Ontario)  
 Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : Le 3 juillet 2013