

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDuovent[®] UDV
(bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol)

SOLUTION POUR NÉBULISEUR

Chaque flacon monodose (UDV) en plastique renferme un total de 0,5 mg de bromure d'ipratropium et de 1,25 mg de bromhydrate de fénotérol dans 4 mL de solution salée isotonique

BRONCHODILATATEUR

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington, Ontario
L7L 5H4

Date de révision :
30 mars 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 180942
Numéro BICL CCDS 0279-03

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 14 |
| SURDOSAGE | 16 |
| MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 17 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 23 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 23 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 24 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 24 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 25 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 26 |
| TOXICOLOGIE | 30 |
| RÉFÉRENCES | 41 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR | 42 |

Duovent[®] UDV
(bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|---|
| inhalation | Solution/0,5 mg de bromure d'ipratropium et 1,25 mg de bromhydrate de fénotérol dans 4 mL de solution salée isotonique | chlorure de sodium, acide chlorhydrique |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) est indiqué pour :

- le traitement du bronchospasme associé aux exacerbations aiguës graves d'asthme bronchique ou de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

La solution pour nébuliseur DUOVENT UDV doit être administrée à l'aide d'un nébuliseur à débit gazeux (oxygène ou air comprimé).

L'administration concomitante de DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) et tout autre agent sympathomimétique n'est pas recommandée étant donné que leurs effets combinés peuvent entraîner des effets cardiovasculaires délétères. Si une administration concomitante s'avère nécessaire, elle ne devrait avoir lieu que sous surveillance médicale stricte (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Le traitement doit être instauré et administré sous supervision médicale, par exemple, en milieu hospitalier. Un traitement à domicile peut être recommandé dans certains cas exceptionnels (symptômes graves ou patients expérimentés nécessitant des doses plus élevées) lorsqu'une faible dose d'un bronchodilatateur à base de bêta-agoniste à action rapide ne suffit pas pour procurer un soulagement, et ce, après consultation avec un médecin expérimenté. L'administration devrait être interrompue lorsqu'un soulagement suffisant des symptômes est obtenu.

Enfants (âgés de moins de 12 ans) :

- DUOVENT UDV n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans puisque le schéma posologique et la preuve de son innocuité chez ce groupe n'ont pas été clairement établis.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des médicaments, aux amines sympathomimétiques, aux agents atropiniques ou aux composants du produit. Pour une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.
- DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) est également contre-indiqué chez les patients présentant une tachyarythmie ou une myocardiopathie hypertrophique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme les autres solutions pour nébuliseur renfermant un β_2 -agoniste, DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) ne devrait pas être utilisé régulièrement sans un traitement anti-inflammatoire concomitant approprié (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Administrer avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance myocardique, d'arythmies cardiaques, ayant subi un infarctus du myocarde récent, souffrant de troubles cardiaques organiques graves et/ou d'autres troubles vasculaires, d'hypertension, d'hyperthyroïdie ou de diabète sucré non maîtrisé ou de phéochromocytome.

Si le traitement ne procure pas une amélioration significative ou si l'état du patient se détériore, on recommande de consulter un médecin afin d'établir un nouveau plan de traitement. Dans le cas de dyspnée aiguë ou s'aggravant rapidement, on recommande de consulter un médecin immédiatement.

L'utilisation accrue de β_2 -agonistes pour maîtriser les symptômes d'une obstruction bronchique, particulièrement l'administration régulière ou de fortes doses, indique une mauvaise maîtrise de l'asthme. Dans ces conditions, le plan de traitement du patient doit être révisé. Il n'est pas recommandé d'augmenter l'utilisation de bronchodilatateurs dans ces cas, surtout sur une période prolongée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'administration concomitante de DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) et tout autre agent sympathomimétique n'est pas recommandée étant donné que leurs effets combinés peuvent entraîner des effets cardiovasculaires délétères. Si une administration concomitante s'avère nécessaire, elle ne devrait avoir lieu que sous surveillance médicale stricte (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'action bronchodilatatrice des sympathomimétiques peut être entravée par les β -bloquants, ce qui peut aggraver l'état respiratoire des patients lorsque ces deux types de médicaments sont administrés conjointement. Chez les patients nécessitant un traitement en association avec DUOVENT UDV, l'administration d'un β -bloquant relativement cardio-sélectif (p. ex., métoprolol, aténolol ou acébutolol) doit être considérée. Pendant le traitement d'association, les patients

devraient être surveillés étroitement pour toute détérioration possible de la fonction pulmonaire ou pour toute adaptation nécessaire de la posologie de l'un des deux médicaments.

Il faut prendre garde de ne pas vaporiser accidentellement la solution dans les yeux.

DUOVENT UDV devrait être administré avec prudence aux patients prédisposés au glaucome à angle fermé ou présentant une obstruction des voies urinaires (p. ex., hyperplasie de la prostate, obstruction du col de la vessie) et aux asthmatiques ou aux emphysémateux également atteints d'insuffisance cardiaque congestive aiguë et récidivante ou aux patients qui éprouvent une sensibilité aux amines sympathomimétiques.

Afin d'assurer l'administration adéquate de la dose, le médecin ou autre professionnel de la santé devrait enseigner au patient comment utiliser et entretenir le nébuliseur.

Si aucun soulagement n'est obtenu suite à l'administration d'une dose habituellement efficace, cela indique une détérioration significative de l'asthme du patient. Dans ces circonstances, le patient devrait consulter immédiatement son médecin et ne jamais dépasser la dose recommandée.

Trois études cas-témoin rétrospectives effectuées par un groupe de la Nouvelle-Zélande ont laissé entendre qu'il y avait peut-être un risque accru de décès chez les patients utilisant Berotec (bromhydrate de fénotérol), patients classés comme asthmatiques « graves » par les chercheurs. Ces conclusions n'ont pas été confirmées par aucune autre étude et font l'objet de débats considérables et d'analyses.

En raison de son contenu en fénotérol, l'administration de DUOVENT UDV peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances non médicinales destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

Carcinogénèse et mutagenèse

Données sur les animaux seulement (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Système cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires pourraient être observés à l'administration de médicaments sympathomimétiques, y compris DUOVENT. Quelques cas rares d'ischémie myocardique associée aux bêta-agonistes ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance et dans certains rapports publiés. Les patients présentant une cardiopathie grave sous-jacente (p. ex., cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque grave) qui prennent DUOVENT devraient être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils éprouvent une douleur thoracique ou d'autres symptômes suggestifs de l'aggravation de la cardiopathie. Une attention particulière devrait être portée à l'évaluation des symptômes, tels que la dyspnée et la douleur thoracique, étant donné que ceux-ci pourraient être d'origine respiratoire ou cardiaque.

Des décès ont été rapportés suivant l'inhalation excessive d'amines sympathomimétiques, mais leur cause exacte n'est pas connue. Des arrêts cardiaques ont été observés dans plusieurs cas.

Système endocrinien et métabolisme

À l'instar des autres agents β -adrénergiques, le bromhydrate de fénotérol peut déclencher des changements métaboliques réversibles qui se manifestent surtout durant les perfusions du médicament et comprennent l'hyperglycémie et l'hypokaliémie.

Une hypokaliémie possiblement grave peut survenir par suite d'un traitement avec un β_2 -agoniste, principalement par administration parentérale ou par nébulisation. Il faut faire preuve de prudence particulière dans les cas d'asthme aigu grave étant donné que les risques d'hypokaliémie peuvent être accrus par l'administration concomitante de dérivés des xanthines, de stéroïdes et de diurétiques; les effets indésirables de l'hypokaliémie peuvent être aggravés par l'hypoxie. Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques du potassium dans ces cas (voir [SURDOSAGE](#)).

L'hypokaliémie accroîtra la prédisposition aux arythmies cardiaques des patients traités à la digitale.

Système gastro-intestinal

Les patients atteints de fibrose kystique peuvent être plus prédisposés aux troubles du transit gastro-intestinal.

Système immunitaire

Des réactions immédiates d'hypersensibilité peuvent survenir après l'administration de DUOVENT, tel qu'il a été démontré par de rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme, d'œdème oropharyngé et d'anaphylaxie.

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé

Il faut s'assurer que le masque du nébuliseur est bien adapté au visage du patient et que la solution nébulisée n'est pas dirigée dans les yeux (p. ex., l'emploi de lunettes de natation avec le masque ou d'un embout buccal). Chez les patients atteints de glaucome ou ayant des chambres antérieures de l'œil étroites, l'administration par nébuliseur de DUOVENT UDV devrait être évitée à moins de prendre des mesures (p. ex., l'emploi de lunettes de natation ou d'un embout buccal) visant à assurer que la solution nébulisée n'entre pas en contact avec les yeux. On a rapporté que le contact avec les yeux de la solution nébulisée de bromure d'ipratropium et d'une solution de β_2 -agoniste (p. ex., DUOVENT UDV) a entraîné une augmentation de la pression intra-oculaire et/ou un glaucome à angle fermé aigu. Des cas isolés de complications oculaires (p. ex., mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été observés lorsque du bromure d'ipratropium nébulisé soit seul ou en association avec un agoniste des récepteurs β_2 -

adrénergiques est entré en contact avec les yeux. Au cas où le glaucome est déclenché ou aggravé, le traitement type de cette affection doit être instauré.

L'apparition de douleur oculaire, de vision trouble, de halos visuels ou d'images colorées en association avec des yeux rouges dus à une congestion conjonctivale et un œdème cornéen peut être un signe d'aggravation d'un glaucome à angle fermé aigu. Si l'un, ou une combinaison de ces symptômes devait survenir, un traitement par gouttes myotiques devrait être instauré et le patient devrait consulter un spécialiste immédiatement.

Système respiratoire

Bronchospasme paradoxal : Un bronchospasme paradoxal grave, qui a menacé la vie du patient, a parfois été signalé chez quelques patients recevant des agonistes β -adrénergiques en inhalation. La cause de cette réaction est inconnue. Le cas échéant, l'administration de la préparation devrait être immédiatement interrompue et un traitement de relais devrait être amorcé.

Administration de DUOVENT UDV conjointement à la ventilation sous pression positive intermittente : Dans des crises aiguës d'asthme, on a rapporté que le recours à la ventilation sous pression positive intermittente avait provoqué chez divers sujets des épisodes mortels d'hypoxie et de pneumothorax. Ce procédé d'administration d'un médicament peut s'avérer inefficace chez les patients atteints d'une grave obstruction et d'une résistance fortement accrue des voies aériennes, provoquant de ce fait une hypercapnie et une hypoxie graves. Durant toute thérapie ventilatoire sous pression positive intermittente, il est fortement recommandé de surveiller étroitement la teneur des gaz du sang artériel.

Chez les patients souffrant d'asthme bronchique, DUOVENT UDV ne devrait être utilisé qu'au besoin. Chez les patients souffrant de MPOC légère, un traitement au besoin (en fonction des symptômes) peut s'avérer préférable au traitement régulier.

Populations particulières

Fertilité :

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible pour l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol ou pour chacun des composants de l'association. Des études précliniques menées avec le bromure d'ipratropium et le bromhydrate de fénotérol n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Femmes enceintes :

L'innocuité de DUOVENT UDV pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été déterminée. Il faut l'utiliser avec prudence avant l'accouchement en raison de l'effet inhibitoire du fénotérol sur les contractions utérines.

Les études autoradiographiques menées chez des rates gravides n'ont relevé aucune quantité appréciable de fénotérol chez le fœtus. Des études effectuées directement sur le sang et les tissus

chez l'humain et plusieurs espèces animales ont démontré que les concentrations de fénotérol et de ses dérivés par conjugaison étaient de 10 à 20 fois plus faibles dans les tissus de fœtus que dans les tissus de la mère.

Femmes qui allaitent :

Des études non cliniques ont démontré que le bromhydrate de fénotérol est excrété dans le lait maternel. Il n'a pas été déterminé si l'ipratropium est excrété dans le lait maternel. Mais il est peu probable qu'une quantité importante d'ipratropium atteigne le nourrisson, particulièrement lorsque le médicament est administré à la mère par inhalation. Par contre, étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque DUOVENT est administré aux femmes qui allaitent.

Enfants (âgés de moins de 12 ans) :

DUOVENT UDV n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans puisque le schéma posologique et la preuve de son innocuité chez ce groupe n'ont pas été clairement établis.

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines :

Aucune étude sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée.

Cependant, on devrait aviser les patients qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, des tremblements, une difficulté d'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par DUOVENT UDV. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on conduit une voiture ou utilise des machines. Si les patients ressentent les effets indésirables susmentionnés, ils devraient éviter toute tâche possiblement dangereuse, comme conduire ou utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents associés à DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) sont de légers tremblements musculo-squelettiques et de la nervosité. Une tachycardie, une augmentation de la fréquence cardiaque, des étourdissements, des palpitations ou céphalées, particulièrement chez les patients hypersensibles, sont d'autres effets indésirables moins fréquents.

Le traitement par β_2 -agonistes peut entraîner une hypokaliémie potentiellement grave (voir [SURDOSAGE](#)).

Des cas isolés de réactions locales telles que sécheresse de la bouche, irritation de la gorge, pharyngite ou réactions allergiques ont été rapportés. Comme avec d'autres traitements pour inhalation, une toux, une irritation locale (pharyngite, gorge irritée) et un bronchospasme causé par l'inhalation ont été rapportés.

Comme avec tout produit renfermant un β -agoniste, des nausées, des vomissements, une sudation,

une faiblesse et une myalgie ou crampes musculaires peuvent se manifester.

Dans de rares cas, une baisse de la tension artérielle diastolique, une augmentation de la tension artérielle systolique, des arythmies, particulièrement à de fortes doses, ainsi qu'une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire et une ischémie myocardique peuvent survenir.

Des modifications psychologiques ont été rapportées à l'inhalation de produits renfermant un β -agoniste.

En raison de la faible absorption systémique du bromure d'ipratropium, les troubles de l'accommodation visuelle ou du transit gastro-intestinal (vomissements, constipation et diarrhée) et la rétention urinaire sont rares et réversibles.

Des effets secondaires oculaires (dont des troubles de l'accommodation visuelle et un glaucome) peuvent survenir (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des réactions cutanées ou de type allergique, telles qu'une éruption cutanée, un angioœdème de la langue, des lèvres et du visage, de l'urticaire, un laryngospasme et des réactions anaphylactiques ont été rapportés.

Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques comprennent : toux, sécheresse de la bouche, maux de tête, tremblements, pharyngite, nausée, étourdissement, dysphonie, tachycardie, palpitations, vomissements, augmentation de la tension artérielle systolique et nervosité.

Les réactions indésirables observées pour chacun des composants de la solution pour nébuliseur DUOVENT UDV sont les suivantes :

Bromure d'ipratropium

La fréquence des réactions indésirables chez 214 patients ayant reçu la solution Atrovent (bromure d'ipratropium) a été la suivante (pour chaque effet indésirable : % de patients) : bouche ou gorge sèches (9,3); goût désagréable (5,1); tremblements (4,2); exacerbation des symptômes (4,2); sensation de cuisson dans les yeux (0,9); nausées (0,9); sudation (0,9); toux (0,9); céphalée (0,5); palpitations (0,5).

L'effet indésirable jugé le plus grave était l'exacerbation des symptômes, qui a été rapportée chez 8 patients n'ayant reçu que la solution Atrovent, dont 6 se sont retirés des études cliniques.

Le bronchospasme est survenu chez 3 patients souffrant d'asthme aigu et grave n'ayant reçu que la solution Atrovent. Le bronchospasme a été réversible chez 2 patients après l'administration d'une solution β_2 -sympathomimétique. Le troisième patient n'a reçu aucun traitement supplémentaire.

Le tableau suivant compare l'incidence des réactions indésirables rapportée suivant l'administration d'Atrovent en association avec un β_2 -agoniste à celle d'un β_2 -agoniste administré seul.

| RÉACTION INDÉSIRABLE | ATROVENT + β_2-AGONISTE (% sur 94 patients) | β_2-AGONISTE (% sur 96 patients) |
|----------------------------------|---|--|
| Tremblements | 31,9 | 26,0 |
| Bouche sèche | 16,0 | 28,1 |
| Goût désagréable | 16,0 | 13,5 |
| Vomissements | 2,1 | 2,1 |
| Palpitations | 2,1 | 1,0 |
| Céphalée | 1,1 | 2,1 |
| Toux | 1,1 | 0,0 |
| Bouffées de chaleur | 1,1 | 0,0 |
| Étourdissements | 0,0 | 1,0 |
| Engourdissement dans la jambe | 0,0 | 1,0 |

Des cas isolés d'effets oculaires comme la mydriase, une augmentation de la pression intra-oculaire et le glaucome aigu ont été rapportés suite à l'échappement de solution de bromure d'ipratropium en nébulisation (seul ou en association avec un β_2 -agoniste) dans les yeux.

Bromhydrate de fénotérol

Aux doses les plus fréquemment administrées de la solution de bromhydrate de fénotérol, soit de 0,5 à 1,0 mg, des tremblements ont été constatés chez 12 % des patients. Des tremblements, variant d'intensité légère à modérée, ont été constatés chez 32 % des patients traités avec des doses plus élevées de la solution de bromhydrate de fénotérol (jusqu'à 2,5 mg) pour soulager un état d'asthme grave dans des services d'urgence d'hôpitaux. Les autres réactions indésirables, par ordre décroissant de fréquence, se traduisaient par de la nervosité, des étourdissements, des céphalées, des vertiges et des palpitations.

L'administration de la plus forte dose recommandée de la solution de bromhydrate de fénotérol, soit 2,5 mg, à 104 patients a produit chez 21 % de ceux-ci une augmentation de la fréquence cardiaque de 10 % ou plus dans les quatre heures suivant l'administration. Cependant, au moins un nombre équivalent de patients ont éprouvé une diminution de la fréquence cardiaque d'une intensité similaire pendant la même période de temps. On n'a constaté aucune modification significative du pouls chez les autres patients.

Une irritation locale ou des réactions allergiques ont rarement été rapportées. Comme pour les autres bronchodilatateurs, une toux et, très rarement, un bronchospasme paradoxal ont été observés (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une hypokaliémie possiblement grave peut survenir par suite d'un traitement avec un β_2 -agoniste.

Réactions indésirables d'origine médicamenteuse après la commercialisation

Une grande partie des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et bêta₂-sympathomimétiques de DUOVENT UDV. Comme c'est le cas pour tous les traitements par inhalation, DUOVENT UDV peut entraîner des symptômes d'irritation locale. Les réactions indésirables d'origine médicamenteuse sont tirées de données provenant d'études cliniques et de la pharmacovigilance suivant l'homologation du médicament.

Troubles du système immunitaire

- réaction anaphylactique
- hypersensibilité

Troubles métaboliques et alimentaires

- hypokaliémie

Troubles psychiatriques

- nervosité
- agitation
- trouble mental

Troubles du système nerveux

- mal de tête
- tremblement
- étourdissements

Troubles oculaires

- glaucome
- augmentation de la pression intra-oculaire
- trouble de l'accommodation visuelle
- mydriase
- vision trouble
- douleur oculaire
- œdème de la cornée

- hyperémie conjonctivale
- halos

Troubles cardiaques

- tachycardie, augmentation de la fréquence cardiaque
- palpitations
- arythmie
- fibrillation auriculaire
- tachycardie supraventriculaire
- ischémie myocardique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- toux
- pharyngite
- dysphonie
- bronchospasme
- irritation de la gorge
- œdème pharyngé
- laryngospasme
- bronchospasme paradoxal
- sécheresse de la gorge

Troubles gastro-intestinaux

- vomissements
- nausée
- sécheresse de la bouche
- stomatite
- glossite
- trouble de la motilité gastro-intestinale
- diarrhée
- constipation
- œdème de la bouche

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

- urticaire
- éruption cutanée
- prurit
- œdème de Quincke
- hyperhidrose

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

- faiblesse musculaire
- spasmes musculaires
- myalgie

Troubles rénaux et urinaires

- rétention urinaire

Tests et examens

- élévation de la tension artérielle systolique
- diminution de la tension artérielle diastolique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'effet de la solution pour nébuliseur DUOVENT UDV peut être accentué par l'administration d'autres agents β -adrénergiques, d'anticholinergiques, des dérivés des xanthines (tels que la théophylline) et des corticostéroïdes. L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques, des anticholinergiques agissant par voie générale et des dérivés des xanthines (p. ex., la théophylline) peut augmenter les réactions indésirables.

Une réduction potentiellement grave de la bronchodilatation peut se produire pendant l'administration concomitante de β -bloquants et de bromhydrate de fénotérol puisque ces deux agents annulent réciproquement leurs effets (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'hypokaliémie provoquée par les β -agonistes peut être accrue par le traitement concomitant par les dérivés des xanthines, les corticostéroïdes et les diurétiques. Il faut prendre ce fait en considération, particulièrement chez les patients atteints d'une obstruction grave des voies aériennes.

L'hypokaliémie peut entraîner une susceptibilité plus grande aux arythmies chez les patients recevant de la digoxine. De plus, l'hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque. Il est recommandé de surveiller les taux potassiques sériques dans de telles situations.

L'administration concomitante de produits médicamenteux à base de bêta₂-agoniste et d'inhibiteurs de la MAO, d'antidépresseurs tricycliques ou de tout autre agent sympathomimétique doit être évitée puisque l'effet combiné sur le système cardiovasculaire peut être délétère pour le patient.

L'inhalation d'anesthésiques d'hydrocarbure halogénés, tels que l'halothane, le trichloroéthylène et l'enflurane, peut accroître la sensibilité aux effets cardiovasculaires des bêta-agonistes.

L'administration concomitante chronique de DUOVENT UDV et d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas fait l'objet d'étude. Par conséquent, l'administration concomitante chronique de la solution pour nébuliseur DUOVENT UDV et d'autres médicaments anticholinergiques n'est pas recommandée.

Travail et accouchement

Certains rapports ont démontré que les agents β -adrénergiques retardent le travail prématuré. Il n'y

a aucune étude adéquatement contrôlée prouvant que ces agents puissent interrompre le travail prématuré ni empêcher un travail à terme. Il est donc recommandé d'administrer avec prudence des β -adrénergiques pour soulager le bronchospasme chez les patientes enceintes afin d'éviter toute entrave avec la contractilité utérine.

Allaitement

L'innocuité de DUOVENT pendant l'allaitement n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement doit être instauré et administré sous supervision médicale, par exemple, en milieu hospitalier. Un traitement à domicile peut être recommandé dans certains cas exceptionnels (symptômes graves ou patients expérimentés nécessitant des doses plus élevées) lorsqu'une faible dose d'un bronchodilatateur à base de bêta-agoniste à action rapide ne suffit pas pour procurer un soulagement, et ce, après consultation avec un médecin expérimenté. L'administration devrait être interrompue lorsqu'un soulagement suffisant des symptômes est obtenu.

MPOC : BRONCHITE CHRONIQUE ET EMPHYSÈME

La posologie de la solution pour nébuliseur DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) devrait être individualisée, et la réaction du patient devrait être surveillée par le médecin traitant afin d'évaluer régulièrement le besoin du patient d'un autre bronchodilatateur. Un traitement anti-inflammatoire concomitant devrait être considéré chez les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) répondant aux stéroïdes.

La première étape du traitement des patients fumeurs atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), peu importe le tableau clinique, c.-à-d. bronchite chronique (avec ou sans obstruction de l'écoulement d'air) ou emphysème, consiste en un counseling sur la désaccoutumance au tabac.

La désaccoutumance au tabac réduit les symptômes et il a également été démontré que la désaccoutumance au tabac accroît le taux de survie en ralentissant ou en arrêtant la progression de la bronchite chronique ou de l'emphysème.

ASTHME : La solution pour nébuliseur DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) ne devrait être utilisée que sous surveillance médicale chez les patients présentant des exacerbations aiguës graves d'asthme, et nécessitant l'administration de plus d'un bronchodilatateur.

Conformément à la pratique actuelle quant au traitement de l'asthme, un traitement anti-inflammatoire concomitant devrait faire partie du schéma posologique si DUOVENT UDV doit être utilisé quotidiennement.

Si aucun soulagement n'est obtenu suite au traitement habituel ou si les effets d'une dose

durent moins de 3 heures, il faudrait consulter un médecin immédiatement; c'est habituellement un signe d'aggravation de l'asthme, nécessitant alors une réévaluation du traitement.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : La dose habituelle est de 4 mL de solution pour nébuliseur DUOVENT UDV (chaque flacon monodose en plastique renferme un total de 0,5 mg de bromure d'ipratropium et de 1,25 mg de bromhydrate de fénotérol dans 4 mL de solution salée isotonique).

Non recommandé pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

Dose oubliée

Si on oublie de prendre une dose, on devrait prendre la prochaine dose comme prévu. Ne pas prendre de dose supplémentaire.

Administration

La solution est prête à utiliser et ne nécessite aucune dilution.

La solution pour nébuliseur DUOVENT UDV doit être administrée à l'aide d'un nébuliseur à débit gazeux (oxygène ou air comprimé).

La solution pour nébuliseur DUOVENT UDV peut être administrée avec divers nébuliseurs disponibles sur le marché. L'exposition pulmonaire et systémique au médicament varie selon le type de nébuliseur utilisé.

Si une prise murale d'oxygène est accessible, il est préférable d'administrer la solution à un débit de 6 à 8 litres par minute.

Les patients devraient suivre les directives fournies par le fabricant de l'appareil de nébulisation pour l'entretien et le nettoyage de l'appareil.

DIRECTIVES POUR LA DILUTION :

Si le contenu entier du flacon monodose DUOVENT UDV doit être nébulisé, exprimer le contenu du flacon dans la chambre du nébuliseur. Si les directives reçues indiquent d'utiliser une dose inférieure au contenu complet du flacon, utiliser une seringue pour transférer la quantité nécessaire dans la chambre du nébuliseur. En présence d'une prise murale d'oxygène, le débit optimal d'administration de la solution est 6 à 8 L/min. **Toute solution non utilisée dans le flacon monodose en plastique doit être jetée étant donné que DUOVENT UDV ne contient aucun agent de conservation.** Dans la plupart des cas, aucune dilution avec une solution physiologique stérile ne contenant aucun agent de conservation n'est nécessaire. Cependant, un volume de

solution DUOVENT inférieur à 2 mL s'avère insuffisant pour la nébulisation. Par conséquent, la solution doit être diluée avec une solution physiologique stérile ne contenant aucun agent de conservation ou avec une autre solution pour nébulisation compatible jusqu'à l'obtention d'un volume maximum de 2 à 5 mL.

SURDOSAGE

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets d'un surdosage seront principalement associés au fénotérol. Un surdosage entraînant une stimulation β -adrénergique excessive peut provoquer de la tachycardie, des palpitations, des tremblements, de l'hypotension, l'élargissement de la pression différentielle, des douleurs angineuses, des bouffées de chaleur, des arythmies, de l'hypertension et, dans des cas extrêmes, la mort subite. Les symptômes de surdosage possibles associés au bromure d'ipratropium (tels que la sécheresse de la bouche et les troubles de l'accommodation oculaire) sont bénins étant donné la disponibilité systémique très faible de l'ipratropium pour inhalation. Une acidose métabolique et une hypokaliémie ont également été observées avec le fénotérol administré à des doses supérieures à celles recommandées pour les indications approuvées de DUOVENT UDV. En cas de surdosage au DUOVENT UDV (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol), fournir une assistance cardiaque et respiratoire au besoin.

Le traitement par DUOVENT UDV devrait être interrompu. Une surveillance acide-base et électrolytique devrait être envisagée.

L'administration de sédatifs, de tranquillisants ou, dans les cas graves, d'un traitement intensif peut s'avérer appropriée dans le traitement d'un surdosage. L'administration de β -bloquants, de préférence β_1 sélectif, est appropriée à titre d'antidote spécifique. Cependant, la possibilité d'une aggravation de l'obstruction bronchique doit être prise en considération et la dose ajustée avec soin chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de MPOC en raison du risque de bronchospasme grave pouvant être mortel.

De plus, une augmentation de la clairance mucociliaire a été démontrée suite à l'administration de doses plus élevées de fénotérol.

| |
|--|
| En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, consulter le centre anti-poison de la région. |
|--|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La solution pour nébuliseur DUOVENT UDV est une combinaison du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur β_2 -adrénergique bromhydrate de fénotérol. Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine et un médicament anticholinergique ayant des propriétés bronchodilatatrices. Chaque flacon monodose renferme un total de 0,5 mg de bromure d'ipratropium et de 1,25 mg de bromhydrate de fénotérol dans 4 mL de solution salée isotonique.

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire ayant des propriétés anticholinergiques (parasympholytiques). Lors d'études précliniques, il semblait inhiber les réflexes à médiation vagale en antagonisant l'action de l'acétylcholine, transmetteur libéré du nerf vagal.

Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{++} causée par l'interaction de l'acétylcholine sur le récepteur muscarinique de la musculature lisse bronchique. La libération de Ca^{++} est elle-même influencée par le système du second messager composé de IP3 (inositol-triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

La bronchodilatation suivant l'inhalation de bromure d'ipratropium est principalement localisée et spécifique aux poumons et n'est pas de nature systémique.

Les données précliniques et cliniques ne révèlent aucun effet délétère du bromure d'ipratropium sur la sécrétion muqueuse, la clairance mucociliaire ou l'échange gazeux.

Le bromhydrate de fénotérol est un agent sympathomimétique à action directe, qui stimule les β_2 -récepteurs de façon sélective à la marge thérapeutique. La stimulation des β_1 -récepteurs se manifeste aux doses plus élevées. L'occupation des β_2 -récepteurs stimule l'adényl-cyclase par l'entremise de la stimulation de la protéine G_s .

L'augmentation de l'AMP cyclique stimule la protéine-kinase A, qui phosphoryle ensuite les protéines cibles des cellules musculaires lisses. Ce phénomène entraîne la phosphorylation de kinase à chaîne légère de myosine, l'inhibition de l'hydrolyse du phospho-inositide et l'ouverture des canaux potassiques à activation calcique et conductance élevée.

Le bromhydrate de fénotérol entraîne le relâchement des muscles lisses bronchiques et vasculaires et protège contre les stimuli bronchoconstricteurs comme l'histamine, la méthacholine, l'air froid et les allergènes (réponse précoce). Après une administration aiguë, la libération des médiateurs bronchoconstricteurs et pro-inflammatoires des mastocytes est inhibée. De plus, une augmentation de la clairance mucociliaire a été observée après l'administration de doses de fénotérol (0,6 mg).

L'effet bronchodilatateur du bromhydrate de fénotérol est principalement le résultat de la stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques du muscle lisse bronchique. Le fénotérol exerce une augmentation significative de la fonction pulmonaire cinq minutes après l'inhalation pour atteindre

un effet maximal en 30 à 60 minutes. Cet effet persiste à un même niveau pendant deux ou trois heures avant de diminuer graduellement. Une bronchodilatation notable a été rapportée pendant 6 à 8 heures lors de certaines études.

L'administration en association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol dilate les bronches en agissant sur divers sites d'action pharmacologiques. L'action spasmolytique des deux substances actives sur les muscles bronchiques se complète. L'action complémentaire est telle que seule une très faible proportion de la composante bêta-adrénergique est nécessaire pour obtenir l'effet désiré, ce qui facilite l'individualisation de la dose pour chaque patient et minimise ainsi les réactions indésirables.

Pharmacodynamie

Aucun signe de toxicité ne s'est manifesté à la suite de l'inhalation de fortes doses uniques de bromure d'ipratropium par l'humain. De même, l'administration de 400 µg par inhalateur (10 fois la dose unique recommandée) à 10 sujets bien portants n'a entraîné aucun changement manifeste du pouls, de la tension artérielle, de la pression intra-oculaire, de la sécrétion salivaire, de l'accommodation visuelle ou sur l'ECG. Dans une autre étude effectuée auprès de 12 volontaires bien portants, des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg administrées par inhalation n'ont révélé aucun changement du pouls ni de la sécrétion salivaire.

Des concentrations plasmatiques plus élevées, souvent observées avec l'administration orale, et surtout avec l'administration intraveineuse, inhibent la motilité utérine. À des doses plus élevées également, les effets métaboliques suivants ont été observés : lipolyse, glycogénolyse, hyperglycémie et hypokaliémie. Ce dernier effet est causé par une augmentation du captage du K⁺ principalement dans les muscles squelettiques.

Les effets bêta-adrénergiques sur le cœur, tels qu'une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaques, sont causés par les effets vasculaires du fénotérol, une stimulation des récepteurs bêta₂ cardiaques et, à des doses supratherapeutiques, par une stimulation des récepteurs bêta₁. Comme pour d'autres agents bêta-adrénergiques, des cas de prolongation de l'intervalle QTc ont été rapportés. Pour la solution pour inhalation de fénotérol pressurisée, ces effets étaient peu prononcés et observés à des doses plus élevées que celles recommandées. Cependant, l'exposition systémique suivant l'administration par nébuliseurs (solution pour nébuliseur, solution pour nébuliseur sous forme de flacons monodose) peut être plus élevée que celle observée avec les doses recommandées de solution pour inhalation pressurisée. L'importance clinique n'a pas été établie. Les tremblements sont un effet observé souvent avec les bêta-agonistes. Contrairement aux effets sur le muscle lisse bronchique, les effets systémiques des bêta-agonistes sur les muscles squelettiques sont sujets à la tolérance.

Au cours d'études spéciales effectuées auprès de patients souffrant d'asthme et de bronchite chronique, des doses thérapeutiques n'ont provoqué aucun effet anticholinergique général. Chez 14 patients recevant pendant 45 jours une dose de 40 µg qid d'Atrovent en inhalateur ou 40 µg qid d'Atrovent en inhalateur en association avec 5 mg qid de Berotec par voie orale, l'étude n'a révélé aucun changement de l'acuité visuelle, de la pression intra-oculaire, de la dimension de la pupille ou

de l'accommodation visuelle. Des études sur la miction ont été effectuées auprès de 20 patients mâles recevant un placebo ou une dose de 40 µg tid de bromure d'ipratropium en inhalateur pendant 3 jours. Aucune différence notable du débit urinaire, de la durée globale d'écoulement et du temps avant l'atteinte d'un débit optimal n'a été constatée.

La détérioration de la fonction pulmonaire chez les patients traités au cours des essais cliniques avec des doses thérapeutiques de solution Atrovent a été examinée. Le tableau suivant indique le nombre de patients ayant connu une diminution du VEMS de 15 % ou plus dans les 2 heures suivant l'administration du médicament. Les données comparatives pour les autres agents utilisés sont également incluses.

| Traitement | Fréquence |
|--------------------------------------|------------------|
| Solution physiologique salée | 15/90 (16,7 %) |
| Solution Atrovent | 14/214 (6,5 %) |
| Inhalateur Atrovent | 4/78 (5,1 %) |
| Solution Berotec | 4/83 (4,8 %) |
| Solution Atrovent + solution Berotec | 1/81 (1,2 %) |

Des études sur la détermination de la dose chez les patients asthmatiques stables avec la solution Atrovent ont indiqué que l'amélioration maximale de la fonction pulmonaire se produit à la suite de l'administration d'environ 250 µg chez les adultes et de 125 µg chez les enfants âgés de 5 ans et plus.

Une étude a été effectuée sur la pharmacologie clinique comparant des doses unitaires d'Atrovent administrées par inhalateur (80 µg) et la solution Atrovent (250 µg) chez 16 asthmatiques adultes stables. Aucune différence entre les schémas posologiques fondée sur l'amélioration de la fonction pulmonaire pendant une période de plus de 2 heures n'a été constatée.

Diverses études de provocation ont été effectuées avec du bromure d'ipratropium comme agent de protection. Au cours de ces épreuves, le bronchospasme a été provoqué expérimentalement pour l'investigation pharmacologique par divers agents. Des doses de bromure d'ipratropium, normalement administrées en clinique, ont été très efficaces contre la réaction provoquée par la méthacholine et l'acétylcholine, modérément efficaces contre celle provoquée par le propranolol et faiblement efficaces sinon nulles contre l'histamine ou la sérotonine. Des études sur le bronchospasme provoqué par l'exercice ont donné des résultats variables. Quelques essais ont montré que le bromure d'ipratropium n'a aucun ou peu d'effet protecteur sur le bronchospasme provoqué par l'exercice. Par contre, d'autres études ont révélé que certains patients étaient protégés contre un tel bronchospasme. De même, les effets protecteurs du bromure d'ipratropium sur le bronchospasme provoqué par l'air froid ont été variables.

Des études de provocation par un antigène ont démontré que Atrovent offre une certaine protection contre la réaction « primaire » de l'asthme allergique et demeure sans effet sur la réaction « tardive ».

Une efficacité supérieure comparativement aux composants séparés ipratropium ou fénotérol a été

démontrée chez les patients souffrant d'asthme et de MPOC. Deux études (une menée auprès de patients asthmatiques et une menée auprès de patients atteints de MPOC) ont démontré que DUOVENT est aussi efficace qu'une dose double de fénotérol administrée sans ipratropium, mais était mieux toléré lors d'études sur la réponse à des doses cumulatives.

En présence de bronchoconstriction aiguë, DUOVENT est efficace peu de temps après l'administration et peut donc être utilisé pour traiter les épisodes aigus de bronchospasme.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du bromure d'ipratropium et du fénotérol n'est pas affectée lorsque les deux médicaments sont administrés en association.

L'effet thérapeutique de l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol est produit par une action localisée dans les voies respiratoires. Il n'y a donc aucun lien entre la pharmacodynamie de la bronchodilatation et la pharmacocinétique des principes actifs de la préparation.

Après l'inhalation, 10 à 39 % de la dose se dépose généralement dans les poumons, selon la préparation, la technique d'inhalation et le dispositif utilisé, alors que le reste de la dose libérée se dépose dans l'embout buccal, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires (oropharynx).

Il n'existe aucune preuve indiquant que la pharmacocinétique des deux ingrédients du produit d'association est différente de celle de chaque substance.

BROMURE D'IPRATROPIUM

Absorption : Le bromure d'ipratropium est absorbé rapidement suivant l'inhalation orale d'une dose nominale de 40 µg administrée au moyen d'un aérosol-doseur sous pression. La concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 32 pg/mL) est atteinte en moins de 5 minutes suivant l'inhalation. L'effet thérapeutique du bromure d'ipratropium est produit par une action localisée dans les voies respiratoires. Par conséquent, les courbes de temps de la bronchodilatation et de la pharmacocinétique systémique ne sont pas parallèles. L'intervalle nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximale était semblable à celui observé à la suite de l'administration orale. Cette analogie semble refléter la forte portion de la dose inhalée qui se dépose sur la muqueuse pharyngienne et est par la suite ingérée. La biodisponibilité absolue suivant l'administration orale est d'environ 2 %.

Distribution : L'administration intraveineuse de 1,0 mg a montré une distribution rapide de la substance dans les tissus de l'organisme humain (la demi-vie de la phase alpha étant d'environ 5 minutes et celle de la phase terminale ou bêta étant de 3 à 4 heures). Les concentrations plasmatiques après l'inhalation du bromure d'ipratropium ont été 1 000 fois plus faibles que des doses équivalentes administrées par voie orale ou intraveineuse (15 et 0,15 mg respectivement).

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. La clairance totale de

l'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Après une administration intraveineuse, près de 60 % de la dose est métabolisée, la majeure portion probablement dans le foie par oxydation.

Dans une étude, du technétium radiomarqué a été administré en association avec la solution Atrovent (bromure d'ipratropium) pour déterminer la dose chez les adultes. Le tableau suivant présente les doses ayant produit des effets sur les patients. Les données pour l'inhalateur Atrovent ne sont que des données approximatives.

| Dose disponible (µg) | Quantité ayant un effet sur le patient (µg) | Dose ayant un effet sur les poumons (µg) |
|--------------------------|---|--|
| 500 | 53 | 17,0 |
| 250 | 27 | 8,5 |
| 125 | 13 | 4,3 |
| 40 (inhalateur Atrovent) | 40 | 4,4 |

Le médicament se lie faiblement (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'ion d'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui reflète la structure amino-quaternaire de la molécule. On ne sait pas si l'ipratropium traverse la barrière placentaire.

Métabolisme : Jusqu'à huit métabolites d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien. Cependant, les principaux métabolites se lient faiblement au récepteur muscarinique.

Excrétion : Chez l'humain, environ 70 % du médicament marqué au ¹⁴C est excrété inchangé après une administration intraveineuse et un seul métabolite indique plus de 10 % de la radioactivité globale. L'élimination de l'ipratropium et de ses métabolites s'effectue principalement par le rein, et moins de 10 % de la dose intraveineuse totale est excrétée dans la bile ou les fèces. Cependant, à la suite de l'ingestion ou de l'inhalation d'une dose de bromure d'ipratropium, jusqu'à 90 % de la dose radiomarquée se retrouve dans les fèces, ce qui semble indiquer un dépôt relativement faible dans les poumons et une faible absorption de la portion ingérée.

L'excrétion rénale cumulative (0-24 h) de l'ipratropium (composé d'origine) est d'environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, inférieure à 1 % d'une dose administrée par voie orale et entre 3 à 13 % d'une dose administrée par inhalation au moyen de l'aérosol-doseur DUOVENT. Selon ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses de bromure d'ipratropium administrées par voie orale et par inhalation est estimée à 2 % et à 7 à 28 %, respectivement. Par conséquent, des portions de doses avalées de bromure d'ipratropium ne contribuent pas de façon pertinente à l'exposition systémique.

Des paramètres cinétiques décrivant la disposition de l'ipratropium ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques par suite de l'administration intraveineuse. Une diminution biphasique rapide des concentrations plasmatiques a été observée. Le volume apparent de distribution à l'état stationnaire (Vdss) est d'environ 176 L (environ 2,4 L/kg). La liaison du médicament aux protéines plasmatiques est minimale (moins de 20 %). Des études précliniques menées avec des rats et des

chiens ont révélé que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. La clairance totale de l'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Après une administration intraveineuse, près de 60 % de la dose est sans doute métabolisée principalement dans le foie par oxydation.

Dans une étude sur l'équilibre de l'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris le composé d'origine et tous les métabolites) était de 72,1 % après une administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration par voie orale et de 3,2 % après l'inhalation. La radioactivité totale excrétée par les fèces était de 6,3 % par suite d'une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration par voie orale et de 69,4 % après l'inhalation. Pour ce qui est de l'excrétion de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, le médicament était excrété principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse (composé d'origine et métabolites) est de 3,6 heures. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

FÉNOTÉROL

Absorption : Chez les humains, le fénotérol est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal; le taux d'absorption est de l'ordre de 60 %. Après l'administration d'une dose de fénotérol marqué au tritium, les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum (2,5 % de la dose administrée par voie orale) en deux heures, la demi-vie radioactive est de 6 à 7 heures. Lorsque le fénotérol est administré sous forme d'aérosol à partir d'un flacon sous pression, l'absorption se fait en deux étapes : la première est essentiellement indépendante de la dose administrée et a lieu apparemment entre les premières et les quatrièmes ramifications bronchiques. La deuxième étape est identique à l'absorption par voie orale. Après l'inhalation, les concentrations sanguines restent pratiquement inchangées pendant 7 heures (0,3 à 0,4 ng/mL de fénotérol).

Après l'administration intraveineuse, trois phases ont été observées, et la demi-vie de la phase terminale était d'environ 3 heures.

Distribution : Le fénotérol est absorbé très rapidement par les tissus et conjugué à 99 % (sous forme de sulfates).

Métabolisme : Contrairement à l'isoprotérénol, le fénotérol n'est pas métabolisé par la catéchol-O-méthyltransférase.

Après l'administration intraveineuse, on estime la proportion de fénotérol libre et de fénotérol conjugué à 15 % et 27 %, respectivement, de la dose administrée dans l'urine cumulative de 24 heures. Après l'inhalation au moyen de l'aérosol-doseur DUOVENT, environ 1 % de la dose inhalée est excrétée sous forme de fénotérol libre dans l'urine de 24 heures. Selon ces données, la biodisponibilité systémique de doses inhalées de bromhydrate de fénotérol est estimée à 7 %.

Les paramètres cinétiques décrivant la disposition du fénotérol ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques suivant l'administration intraveineuse. Par suite de l'administration intraveineuse, les profils concentration plasmatique-temps peuvent être décrits au moyen d'un modèle à trois compartiments, dans lequel la demi-vie terminale est d'environ 3 heures. Dans ce modèle à trois compartiments, le volume apparent de distribution du fénotérol à l'état stationnaire (Vdss) est d'environ 189 L (environ 2,7 L/kg).

Excrétion : Les métabolites produits sont excrétés par voie rénale (40 % dans les 48 heures qui suivent l'administration par voie orale) et par la bile (l'excrétion fécale est de 40 % de la dose administrée par voie orale).

Environ 40 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques.

Des études précliniques menées chez des rats révèlent que le fénotérol et ses métabolites ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. La clairance totale du fénotérol est de 1,8 L/min et sa clairance rénale est de 0,27 L/min.

Dans une étude sur l'équilibre de l'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (2 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris le composé d'origine et tous les métabolites) était de 65 % de la dose après une administration intraveineuse, et la radioactivité totale excrétée dans les fèces était de 14,8 % de la dose. Après une administration orale, la radioactivité totale excrétée dans l'urine était d'environ 39 % de la dose et la radioactivité totale excrétée dans les fèces était de 40,2 % de la dose après 48 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les flacons monodose de DUOVENT UDV non ouverts doivent être conservés à la température de la pièce (15 à 25 °C) à l'abri de la chaleur et de la lumière. Au besoin, la solution peut être diluée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation et utilisée immédiatement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution pour nébuliseur DUOVENT est présentée sous forme d'un flacon monodose en plastique contenant 4 mL de solution aqueuse isotonique, claire et incolore renfermant 0,5 mg de bromure d'ipratropium et 1,25 mg de bromhydrate de fénotérol.

Chaque millilitre de la solution contient 0,125 mg de bromure d'ipratropium et 0,3125 mg de bromhydrate de fénotérol. Les ingrédients non médicinaux sont le chlorure de sodium et l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Chaque boîte contient 2 bandes de 10 flacons monodose de 4 mL. Chaque bande de flacons monodose est présentée dans un sachet en aluminium/polyéthylène basse densité (PEBD).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

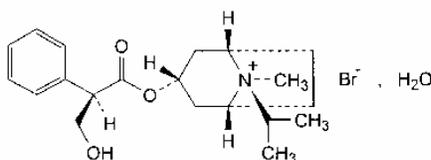
Substance pharmaceutique :

Dénomination commune : bromure d'ipratropium

Nom chimique : (1) bromure de 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane, 3-(3-hydroxy-1-oxo-2-phénylpropoxy)-8-méthyl-8-(1-méthyléthyle)
(2) bromure de tropanium (8r)-8-isopropyl-3-(±)-tropoyloxy-1 α H, 5 α H (±) tropate

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₀H₃₀NO₃Br (412,37)

Formule développée :



et énantiomère

Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche à saveur amère, soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la partie estérifiée est rapidement hydrolysée. Point de fusion, 230 °C avec décomposition.

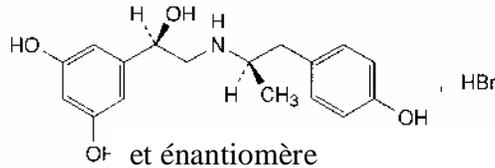
Substance pharmaceutique :

Dénomination commune : bromhydrate de fénotérol

Nom chimique : (1) bromhydrate de 1,3-benzénédiol,5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyleéthyle]amino]éthyl]
(2) bromhydrate de (3,5-dihydroxy- α -[[p-hydroxy- α -méthylphénéthyl)-amino] méthyl]-benzylalcool

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₁₇H₂₁NO₄HBr (384,28)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche, inodore, amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chloroforme. Point de fusion à 230 °C environ.

ÉTUDES CLINIQUES

L'effet d'une nébulisation qid à domicile de DUOVENT sur une période de 3 semaines a été évalué au cours d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 20 patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique ne répondant pas aux bronchodilatateurs et aux stéroïdes. Le débit expiratoire à domicile est passé de 164 L/min à l'administration d'une solution physiologique à 196 L/min avec DUOVENT. Une analyse des paramètres d'évaluation secondaires a révélé une diminution de l'utilisation d'inhalateurs à domicile et une augmentation au niveau des échelles analogiques visuelles quant aux symptômes.

Étude sur la santé pulmonaire (*Lung Health Study*)

L'étude sur la santé pulmonaire (*Health Lung Study*) consiste en une étude clinique multicentrique et à répartition aléatoire ayant eu lieu d'octobre 1986 à avril 1994 en Amérique du Nord. Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité des programmes de désaccoutumance au tabac et l'administration de bronchodilatateur chez des fumeurs âgés de 35 à 60 ans souffrant de maladie pulmonaire obstructive légère. Le résultat principal ou paramètre d'évaluation était le taux de changement et le changement cumulatif du VEMS sur une période de 5 ans.

Au total, 5887 fumeurs (hommes et femmes) âgés de 35 à 60 ans présentant des signes spirométriques de maladie pulmonaire obstructive chronique au stade précoce ont été recrutés. Les participants ont été répartis au hasard à l'un des groupes suivants : (1) désaccoutumance au tabac et bronchodilatateur, (2) désaccoutumance au tabac et placebo ou (3) aucune intervention.

La désaccoutumance au tabac consistait en un programme intensif de 12 séances pour arrêter de fumer portant sur la modification du comportement et l'utilisation de gomme à base de nicotine, et d'un programme de suivi de 5 ans pour minimiser les rechutes. Deux bouffées de bromure d'ipratropium, administrées par inhalateur-doseur, trois fois par jour avaient été prescrites.

Les résultats ont démontré que les participants dans les deux groupes de désaccoutumance au tabac

ont présenté une détérioration significativement moins élevée du VEMS que ceux du groupe témoin. Cette différence s'observait principalement au cours de la première année suivant l'admission à l'étude et a été attribuée à la désaccoutumance au tabac. Ceux ayant réussi à arrêter de fumer obtenaient de meilleurs résultats. L'avantage non cumulatif modeste associé à l'utilisation du bromure d'ipratropium disparaissait à l'arrêt du bromure d'ipratropium à la fin de l'étude.

En conclusion, les résultats obtenus ont démontré que la désaccoutumance au tabac réduisait le taux de détérioration du VEMS chez les fumeurs d'âge moyen souffrant d'une légère obstruction des voies aériennes et qui sont demeurés non-fumeurs pendant les 5 années de l'étude. L'autre traitement, soit l'administration de bromure d'ipratropium, n'a pas affecté le taux de détérioration de la fonction pulmonaire. On a démontré une petite amélioration de la fonction pulmonaire au début du traitement par bromure d'ipratropium, mais celle-ci a disparu rapidement à l'arrêt du bromure d'ipratropium à la fin de l'étude. L'utilisation régulière de bromure d'ipratropium n'a pas eu d'effet sur le taux de détérioration de la fonction pulmonaire chez les patients étudiés pendant 5 ans.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est un anticholinergique qui, lorsqu'il est administré sous forme d'aérosol, exerce ses effets principalement sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, cette substance inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine suite à l'administration intraveineuse d'une dose efficace moyenne de 0,15 à 0,40 µg/kg en plus d'exercer un effet transitoire sur la tension artérielle. En inhalation, environ 25 µg de bromure d'ipratropium inhibe à 50 % le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le chien, sans effet manifeste sur la tension artérielle. Toutefois, la durée d'action est plus longue en comparaison à celle obtenue par l'administration intraveineuse. L'examen histologique de muqueuses bronchiques humaines, à la suite de l'inhalation chronique de bromure d'ipratropium, n'a révélé aucune modification des cellules épithéliales, ciliées ou caliciformes. De même, tant chez les sujets sains que chez les bronchitiques, la clairance mucociliaire à court terme n'a pas été altérée par l'inhalation d'une dose de 200 µg de bromure d'ipratropium.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium sur plusieurs autres systèmes de l'organisme suivant l'administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués. Chez les chiens, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque fut constatée à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium, équivalente à celle d'atropine. Cependant, la dose d'ipratropium administrée par voie orale présumément équiefficace s'est avérée 58 fois supérieure. Suivant l'administration en inhalation, aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni modification pathologique sur le tracé ECG n'ont été enregistrées à des doses allant jusqu'à 8 mg. Au cours d'une autre expérience chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses d'ipratropium a produit certains changements de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Toutefois, il a fallu administrer 100 bouffées (40 µg/bouffée) de la substance, au moyen d'un aérosol-doseur, avant d'atteindre une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien a été inhibée efficacement par l'administration

parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (0,001 à 0,032 µg/kg), mais en administration par voie orale, la dose efficace augmentait à plus de 100 fois. Chez les chiens, l'administration en aérosol d'environ 65 bouffées (40 µg/bouffée) a réduit de 50 % le débit salivaire. Chez le rat, les effets sur la sécrétion gastrique ont révélé une différence d'au moins 100 fois entre les doses efficaces entériques et sous-cutanées.

Les effets mydriatiques du bromure d'ipratropium sur des souris ont été presque équivalents à ceux de l'atropine à la suite d'une administration par voie sous-cutanée et de 10 à 20 fois moindres après l'administration orale. Le bromure d'ipratropium administré à des lapins à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg n'a provoqué aucun effet sur le système nerveux central.

L'administration sous-cutanée du bromure d'ipratropium à des souris a inhibé les effets sécrétoires de l'oxtrémorine, agoniste cholinergique. On a également constaté une inhibition des effets spasmolytiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalente et même supérieure à celle de l'atropine. Des tests *in vitro* effectués sur le rectum isolé de cobaye ont démontré que le bromure d'ipratropium pouvait inhiber les effets spasmogéniques de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais demeurait inefficace dans l'inhibition du spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques *in situ* sur des préparations biologiques de vessies et d'intestins de chien. Des doses intraveineuses de cette substance se sont révélées 500 fois plus puissantes que celles administrées par voie orale ou intraduodénale. Le bromure d'ipratropium a été administré en inhalation en association avec un agent β_2 -sympathomimétique (bromhydrate de fénotérol). Chez le chien et le cobaye, ces agents ont produit un effet additif à l'inhibition du bronchospasme provoqué par l'acétylcholine avec une dose efficace moyenne de 19,8 µg (d'ipratropium), 49,25 µg (de fénotérol) et de 11,05 µg + 27,63 µg (d'ipratropium + de fénotérol). Chez le chien, 50 µg de fénotérol administrés en inhalation ont produit une augmentation de 8 % de la fréquence cardiaque et une augmentation de 16 % de la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dp/dt). Lorsque 20 µg d'ipratropium ont été ajoutés aux 50 µg, la fréquence cardiaque a augmenté de 8 % et la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dp/dt) de 9 %.

Bromhydrate de fénotérol

Au cours de diverses études pharmacologiques menées chez des animaux, on a pu démontrer que le fénotérol avait un effet préférentiel sur les récepteurs β_2 -adrénergiques du muscle bronchique lisse.

Études in vitro

En utilisant des courbes cumulatives concentration-effet, on a pu évaluer au cours de certaines études sur des tissus isolés de trachées et d'oreillettes de cobayes les effets de l'isoprotérénol, du salbutamol et du fénotérol. *In vitro*, les agonistes manifestaient une même capacité de relâchement sur la trachée de cobayes. Cependant, la réaction chronotrope sur la trachée de cobaye se manifestait dans l'ordre suivant : isoprotérénol > fénotérol > salbutamol.

Études in vivo

Effet sur la bronchoconstriction provoquée par l'acétylcholine :

Chez le cobaye :

a) On a mesuré simultanément le tonus bronchomoteur et le rythme cardiaque après l'administration

intraveineuse de divers agents adrénérgiques à des cobayes chez lesquels un bronchospasme avait été provoqué expérimentalement par l'acétylcholine. On a démontré au cours de ces expériences que l'activité sélective du fénotérol sur les β -récepteurs était supérieure à celle de l'isoprotérol et de l'orciprénaline alors qu'elle était comparable à celle du salbutamol et de la terbutaline.

b) Un bronchospasme provoqué par l'acétylcholine administrée par voie intraveineuse a été inhibé par des agents sympathomimétiques administrés au préalable. Ces agents étaient administrés sous forme d'aérosol à des concentrations diverses. L'effet protecteur maximal a été réduit de 50 % après 12 minutes pour l'isoprotérol, 14 minutes pour l'orciprénaline, 18 minutes pour la terbutaline, 25 minutes pour le salbutamol et 27 minutes pour le fénotérol. Les augmentations de la fréquence cardiaque entraînées par cet effet et à des doses assurant la même protection étaient de 25 battements/minute pour l'isoprotérol, 15 battements/minute pour l'orciprénaline, 13 battements/minute pour la terbutaline, 10 battements/minute pour le fénotérol et 1 battement/minute pour le salbutamol.

Effet sur la bronchoconstriction provoquée par l'histamine :

Chez le cobaye : La fréquence cardiaque et l'effet protecteur des agents sympathomimétiques ont été mesurés chez des cobayes auxquels on a administré continuellement pendant 10 minutes de l'histamine en aérosol (0,01 %). Deux heures après l'administration par voie intrapéritonéale de 200 μ g/kg de médicament, le resserrement provoqué par l'histamine se produisait à 6,3 minutes pour le fénotérol, à 3,2 minutes pour le salbutamol, à 3,1 minutes pour l'isoprotérol et à 2,2 minutes pour la solution physiologique salée. Lorsque l'on administrait tous ces bêta-agonistes, en aérosol, à une concentration faible (0,3 mg/mL) 15 minutes avant l'histamine, le resserrement était retardé d'une manière significative. Il n'y avait, d'autre part, que des changements mineurs de la fréquence cardiaque.

À une concentration plus élevée (6 mg/mL), l'isoprotérol en aérosol provoquait une tachycardie plus marquée que les deux autres agonistes. Enfin, par voie orale, afin de prévenir complètement le resserrement provoqué par l'administration de l'histamine, il a fallu administrer les doses suivantes : 10 mg/kg de fénotérol, 5 mg/kg de salbutamol et 10 mg/kg d'isoprotérol. La tachycardie provoquée par le salbutamol ou le fénotérol était de courte durée, alors que celle produite par l'isoprotérol persistait au-delà des 90 minutes de l'expérience.

Chez le chien : On a administré par voie intrapéritonéale de l'isoprotérol, du salbutamol et du fénotérol à des chiens anesthésiés chez lesquels un bronchospasme avait été provoqué par l'histamine. La résistance pulmonaire et la fréquence cardiaque ont été mesurées par la suite. L'effet bronchoconstricteur de l'histamine a été diminué d'une manière significative après l'administration par voie intraveineuse des agents adrénérgiques à l'étude. La bronchodilatation provoquée par l'isoprotérol a été de plus courte durée que celle provoquée par le fénotérol ou le salbutamol. Les effets bronchodilatateurs du fénotérol et du salbutamol étaient de longue durée et leurs effets sur la stimulation cardiaque étaient moindres que ceux de l'isoprotérol.

| | % DE PROTECTION DE LA RÉSISTANCE | |
|--|---|--|
|--|---|--|

| MÉDICAMENT | DOSE µg/kg i.p. | (15 min) | (60 min) | FRÉQUENCE CARDIAQUE (battements/min) |
|---------------------------------|--------------------|--------------|--------------|--|
| Solution physiologique salée | | 8,7 ± 6,2 | 9,2 ± 7,0 | -0,2 ± 1,11 |
| Isoprotérénol | 3,12 | 38,3 ± 7,6* | 7,7 ± 7,7 | 41,4 ± 11,3* |
| | 6,25 | 71,8 ± 3,2* | 41,0 ± 15,0 | 46,5 ± 7,3* |
| | 12,50 | 82,0 ± 6,9* | 29,5 ± 5,5 | 43,1 ± 11,1* |
| Salbutamol | 0,39 | 33,0 ± 16,6 | 7,7 ± 7,7 | 1,0 ± 1,0 |
| | 1,56 | 74,0 ± 3,3* | 32,0 ± 1,1* | 6,0 ± 6,0 |
| | 3,12 | 85,0 ± 3,4* | 48,1 ± 10,0* | 17,4 ± 4,6* |
| | 6,25 | 82,3 ± 2,8* | 64,1 ± 6,9* | 28,0 ± 6,9* |
| Fénotérol | 0,39 | 70,2 ± 7,2* | 53,0 ± 15,2* | 7,0 ± 7,0 |
| | 0,78 | 67,6 ± 10,4* | 63,9 ± 10,4* | 11,5 ± 6,0 |
| | 1,56 | 76,5 ± 4,9* | 79,8 ± 5,7* | 36,0 ± 14,5* |
| | 3,12 | 85,9 ± 4,1* | 83,7 ± 6,6* | 45,6 ± 14,2* |

* Différence significative à celle enregistrée chez le groupe traité avec la solution physiologique salée, $p < 0,05$

Effets sur le métabolisme : Comme les autres agents β -adrénergiques, le fénotérol exerce des effets glycolytiques, lipolytiques, hypoglycémiques et hypokaliémiques.

Effets sur l'activité ciliaire des voies respiratoires : On a démontré que dans une préparation de tissus prélevés des voies aériennes du rat, le fénotérol et l'isoprotérénol avaient la propriété d'augmenter, en fonction des doses administrées, la fréquence ciliaire et, en même temps, la vitesse de transport des mucosités.

Bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol (1:2,5)

L'ipratropium, le fénotérol et leur association (1:2,5) sous forme d'aérosols pour inhalation ont été évalués par rapport au bronchospasme provoqué par acétylcholine chez le chien. Les doses efficaces moyennes ont été de 19,8 µg (1,98 bouffée de 10 µg d'ipratropium), 49,25 µg (1,97 bouffée de 25 µg de fénotérol) et 38,68 µg (2,21 bouffées de 5 µg d'ipratropium + 12,5 µg de fénotérol) respectivement pour l'ipratropium, le fénotérol et leur association. Ces résultats ont démontré un effet additif pour l'association d'ipratropium et de fénotérol.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Bromure d'ipratropium

| DL ₅₀ de l'ipratropium | | |
|-----------------------------------|-------|--------------------------|
| Espèce animale | Voie | DL ₅₀ (mg/kg) |
| Souris | i.v. | 13,5 |
| Souris-mâles | i.v. | 12,3 |
| Souris-femelles | i.v. | 15,0 |
| Souris | s.c. | 322 |
| Souris | s.c. | 300 |
| Souris | orale | 2010 |
| Souris | orale | 1038 |
| Rats | i.v. | 15,8 |
| Rats | s.c. | 1500 |
| Rats | orale | >4000 |
| Rats | orale | 1722 |

Les signes de toxicité ont été l'apathie, une mobilité réduite, l'ataxie, une paralysie du muscle squelettique, des convulsions cloniques et des décès causés par une insuffisance respiratoire. Les signes toxiques ont persisté pendant 3 heures à la suite de l'administration intraveineuse et pendant 8 jours suivant l'administration orale.

Des études sur la tolérance aiguë ont été effectuées chez des chiens. Aucun décès n'a été constaté pour des doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg ou jusqu'à 50 mg/kg par voie sous-cutanée. Les signes de toxicité ont été la mydriase, une sécheresse des muqueuses buccale, nasale et optique, des vomissements, l'ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et le décès par insuffisance respiratoire.

Dans une étude sur la toxicité aiguë, des solutions de bromure d'ipratropium à 4 % et à 8 % ont été administrées par inhalation à des cobayes. Aucun signe toxique n'a été observé avec la solution à 4 %. Toutefois, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg) a provoqué la mort des animaux cinq heures après l'administration.

Une étude sur la tolérance aiguë a été effectuée chez des rats avec du chlorure de benzalkonium (0,025 %) ou du chlorure de benzalkonium (0,025 %) avec du bromure d'ipratropium (0,025 %) administrés par inhalation pendant une période de 8 heures. Aucun signe clinique d'intolérance n'a été observé. Les découvertes d'autopsie et les examens histologiques (16 heures et 14 jours après l'administration) étaient également négatifs.

Des chiens normaux anesthésiés et hypoventilés ont toléré des doses allant jusqu'à 200 bouffées (4 mg) de bromure d'ipratropium sans changement sur l'ECG et sans provoquer d'insuffisance cardiaque. Des diminutions de la fréquence cardiaque ont toutefois été observées.

Des résultats semblables ont été notés chez des chiens recevant du bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse (10 mg/kg/minute) allant jusqu'à 1 550 mg/kg ou 1 000 mg/kg en plus de 200 bouffées de placebo en inhalateur. Des baisses de la tension artérielle ont été également observées au cours de ces essais.

Une étude sur la tolérance aiguë a été effectuée chez des rats avec des doses allant jusqu'à 160 bouffées (3,2 mg) d'Atrovent en inhalateur. Aucun décès n'a été constaté. Du bromure d'ipratropium (allant jusqu'à 3,2 mg/kg) en association avec du bromhydrate de fénotérol (allant jusqu'à 8 mg/kg) a été administré par inhalateur (jusqu'à 320 bouffées) aux rats. Aucun décès ni signe clinique n'a été constaté.

Bromhydrate de fénotérol

| TOXICITÉ | | |
|--|-------------|--------------------------------|
| Toxicité aiguë | | |
| Espèces | Voie | DL₅₀ (mg/kg) |
| Rat (adulte) [observation de 21 jours] | Orale | 2 500 |
| Rat (adulte) [observation de 14 jours] | Orale | 3 750 |
| Rat (nouveau-né) | Orale | 1 360 |
| Rat (adulte) | i.v. | 65 |
| Souris | i.v. | 60,0 |

Les signes de toxicité étaient l'irritabilité, la tachycardie, l'hyperpnée, l'ataxie, le coma ou les convulsions et la mort.

On a effectué une étude de toxicité aiguë chez des chiens auxquels on avait administré le produit par voie orale et voie intraveineuse. Aucun décès n'a été enregistré même pour des doses allant jusqu'à 300 mg/kg par voie orale ou à 35 mg/kg par voie intraveineuse. À des doses plus élevées, la mort a été attribuée à l'insuffisance cardiaque d'après les résultats des examens pathologiques et de ceux obtenus par l'électrocardiogramme.

BROMURE D'IPRATROPIUM + BROMHYDRATE DE FÉNOTÉROL

(RAPPORT 1:2,5)

| Espèces animales | Sexe | Voie | DL₅₀ (mg/kg) |
|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| Souris | M | i.v. | 23,6 |
| Souris | F | i.v. | 26,2 |
| Souris | M | orale | 630 |
| Souris | F | orale | 650 |
| Rat | M | i.v. | 32,5 |
| Rat | F | i.v. | 32,5 |
| Rat | M | orale | 3 200 |
| Rat | F | orale | 2 450 |

Les signes de toxicité ont été la respiration spasmodique, des convulsions toniques, cloniques et saltatoires, la sédation, l'ataxie, les spasmes, l'exophtalmie, la dacryohémorragie, la motilité réduite, les tremblements et le test sur lame positif. La mortalité tardive a été rapportée après l'administration orale seulement.

Des études sur la toxicité de doses uniques d'une association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol dans un rapport de 1/2,5 (bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol) chez des souris et des rats par suite d'une administration par voie orale, intraveineuse et par inhalation ont révélé un faible niveau de toxicité aiguë. Comparativement à chaque composé séparé, les valeurs de DL₅₀ de l'association ont été déterminées davantage par le bromure d'ipratropium que par le bromhydrate de fénotérol, sans signe de potentialisation.

SUBAIGUË

Bromure d'ipratropium

Voie orale :

Une étude sur la toxicité subaiguë d'une durée de neuf semaines a été effectuée chez des rats. L'administration de 10, 100 et 500 mg/kg n'a donné aucune découverte pathologique sauf une baisse dans l'ingestion de nourriture et dans celle du taux de croissance en fonction de la dose administrée.

Dans une autre étude d'une durée totale de quatre semaines, on administra à des chiens des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant trois semaines) et 300 mg/kg durant la quatrième semaine. Les effets suivants ont été constatés à la suite de l'administration des doses moyennes et des doses fortes : la mydriase, une inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, une inflammation trachéale et oculaire, une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids. Trois chiens, sur un total de six, sont décédés lorsque la dose a été portée de 150 mg/kg à 300 mg/kg.

Une étude complémentaire d'une durée de 13 semaines au cours de laquelle on a administré des doses de 1,5, 3,0 et 15 mg/kg n'a révélé aucune modification pathologique sauf une inhibition de la sécrétion lacrymale associée à une kératoconjonctivite et à une sécheresse buccale. Ces effets étaient reliés à la dose administrée.

Voie intraveineuse :

Une étude d'une durée de 32 jours chez des rats a été menée sur l'association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol à des doses de 1,32 + 3,32 µg/kg (Groupe 1), 8 + 20 µg/kg (Groupe 2) et 24 + 60 µg/kg (Groupe 3), respectivement; 60 µg/kg de fénotérol (Groupe 4) et 24 µg/kg d'ipratropium (Groupe 5) ont également été administrés. Des augmentations de la fréquence cardiaque (relatives à la dose chez tous les animaux traités) et la sécheresse des muqueuses buccale et nasale (Groupes 3 et 5) ont été rapportées. Des augmentations de la lactico-déshydrogénase (LDH) (Groupes 3 et 4), de la créatine-kinase (chez tous les groupes traités), du potassium (Groupes 2, 3 et 4) et du cholestérol (Groupes 3 et 4) ont été observées. Des cicatrices myocardiques ont été rapportées chez un animal du Groupe 3 et des changements graisseux dans le foie ont été notés chez un animal du Groupe 4.

Voie sous-cutanée :

Des rats ont reçu en injection sous-cutanée des doses de 1, 10 et 100 mg/kg. Un décès a été constaté à la suite d'un iléus paralytique parmi le groupe recevant la dose de 10 mg/kg. Des modifications de type inflammatoire ont été observées au point d'injection.

Une étude de 4 semaines chez des chiens recevant des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (augmentée à 40 mg/kg durant les cinq derniers jours) a révélé les effets suivants : sécheresse des muqueuses buccale et nasale, mydriase, conjonctivite et kératite associées à une diminution des sécrétions lacrymales. Une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids ont également été observées. Un des chiens parmi le groupe recevant la forte dose est décédé. L'examen des viscères révéla des signes de lésions hépatiques chez deux chiens ayant reçu les fortes doses et une réduction du poids de leurs testicules. Ce dernier phénomène n'a pas été constaté lors d'études subséquentes.

Administration par inhalation :

Douze rats ont été exposés à du bromure d'ipratropium en aérosol à des teneurs de 11,5 µg/L pendant 1 heure, 4 fois par jour durant une période de 7 jours. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Dans une autre étude, l'administration du bromure d'ipratropium à des doses de 128, 256 et 384 µg par rat par jour pendant 30 jours n'a montré aucun signe de toxicité sauf une réaction inflammatoire de faible intensité et des zones de fibrose et d'hémorragie localisées au mésométrium chez 2 des 9 femelles du groupe recevant les fortes doses. Ce phénomène n'a pas été observé au cours d'études subséquentes.

Quatre singes rhésus ont reçu en inhalation 500 µg de bromure d'ipratropium deux fois par jour (dose totale de 1 mg/jour) pendant 7 jours. Aucun signe de toxicité provoquée par le médicament n'a été constaté.

Dans une autre étude, des singes rhésus ont reçu par inhalation des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 µg/jour pendant 6 semaines. Les tests comprenaient des mesures du taux de transport mucociliaire et du battement ciliaire. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Bromhydrate de fénotérol

Chez le rat :

On a effectué une étude de 13 semaines chez 120 rats. On leur a administré du fénotérol par gavage, cinq jours par semaine, à des doses de 0,5 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg et 150 mg/kg. Des animaux soumis à ces régimes, 109 ont survécu. Les décès n'étaient nullement fonction du produit absorbé ni des doses administrées; le taux de mortalité le plus élevé ayant eu lieu dans le groupe témoin. Les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée ont manifesté un gain pondéral plus lent comparativement au groupe témoin. Le groupe recevant la dose la plus élevée a présenté une augmentation dans la consommation d'eau, et les animaux sont devenus très agités pendant une courte période après chaque administration du médicament. Des 40 animaux de ce groupe, 23 présentaient des foyers nécrotiques du myocarde ou des lésions cicatricielles sur le myocarde; un rat présentait une hémorragie dans la glande surrénale, trois animaux présentaient des foyers nécrotiques et trois autres, une atrophie globulaire centrale dans le foie.

Chez le chien :

Le médicament fut également administré à 18 chiens pendant 13 semaines, sept jours par semaine, en capsules contenant 0,3 mg/kg, 3 mg/kg et 30 mg/kg. Tous les animaux ont survécu sans présenter de modification pondérale. Une légère diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite a été signalée chez les groupes recevant des doses moyennes et des doses élevées. On a également noté une augmentation des taux de potassium sérique chez le groupe recevant une posologie moyenne et chez le groupe recevant une posologie élevée. On a d'autre part rapporté une diminution des acides gras non estérifiés. Une tachycardie s'est manifestée très souvent après l'administration des doses. Peu de temps après la prise du médicament, on a remarqué à l'ECG un raccourcissement continu de l'intervalle P-T. Chez les animaux des groupes recevant des doses moyennes et élevées, les modifications produites dans le cœur pouvant être attribuées au médicament administré étaient les suivantes : dilatation et/ou hypertrophie du myocarde avec de nombreux foyers sous-endocardiques de nécrose myocardique ainsi que des régions du myocarde présentant certaines cicatrices récentes et anciennes.

Une autre étude d'une durée de quatre semaines a été effectuée chez des chiens, en utilisant 0,003 mg/kg et 0,03 mg/kg par voie intraveineuse. Chez le groupe recevant la dose élevée, on a signalé une augmentation du taux d'urée dans le sang et une diminution des acides gras non estérifiés. Une tachycardie ainsi qu'un raccourcissement de l'intervalle P-T ont été observés chez ce groupe après l'administration des doses du médicament. Chez deux animaux ayant reçu la dose élevée, on a noté une hypertrophie modérée du ventricule gauche avec de petites zones nécrosées. Chez trois autres chiens du groupe recevant la dose élevée, on a également signalé une hypertrophie des fibres myocardiques.

Chez le singe :

Au cours d'une étude effectuée chez des singes, on a administré le bromhydrate de fénotérol aux doses de 0,5 mg/kg, 2,5 mg/kg et 5,0 mg/kg sous forme d'aérosol à raison de 6 heures par jour, durant 6 semaines. Tous les animaux ont survécu à ces régimes. Parmi tous les paramètres étudiés, seuls des foyers nécrotiques dus à une myocardite ont été notés chez un ou deux animaux (recevant la dose faible) par groupe, dont le groupe témoin. Dans une seconde étude, similaire à la première, on n'a signalé aucune lésion pouvant être attribuée à une myocardite.

Bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol

Des rats ont été exposés à une association de fénotérol et d'ipratropium à deux reprises, 4 fois et 8 fois par jour. Des inhalateurs-doseurs contenant 50 µg de fénotérol et 20 µg d'ipratropium par actionnement ont été libérés dans la cloche d'exposition au taux de 6 doses par minute pendant 25 minutes durant une période de 7 jours. Aucun changement sauf une réduction de la consommation alimentaire au cours des 2 premiers jours n'a été noté chez le groupe recevant la forte dose.

Une étude de 28 jours a été menée chez les chiens avec du fénotérol et de l'ipratropium aux doses suivantes : 350 + 140 µg (Groupe 3); 1 050 + 420 µg (Groupe 4); 3 150 + 1260 µg (Groupe 5). Il y a eu vasodilatation chez les Groupes 4 et 5 et la fréquence cardiaque a augmenté chez les animaux traités. Les taux de potassium du Groupe 5 ont augmenté. Le contenu de glycogène dans le foie a augmenté chez 4 (des 6) animaux du Groupe 5 et chez 2 animaux du Groupe 4.

Une étude de 13 semaines a été menée chez les chiens avec des doses de fénotérol et d'ipratropium en association de 23 + 9 µg (Groupe 1), 160 + 64 µg (Groupe 2) et 1 100 + 440 µg (Groupe 3). De l'hyperémie périphérique et des muqueuses sèches ont été observées chez tous les animaux traités. Des augmentations de la fréquence cardiaque ont été constatées chez les Groupes 1 à 3. Cinq des 6 chiens du Groupe 3 ont connu des troubles au niveau de la conduction et de la formation de l'influx nerveux. De faibles augmentations de transaminase glutamique pyruvique chez les Groupes 2 et 3 ainsi que des augmentations de la phosphatase alcaline chez les animaux des Groupes 1 à 3 ont été notées. Un examen histologique a révélé une cicatrice dans le muscle papillaire du ventricule gauche chez un chien du Groupe 3 ainsi qu'une infiltration graisseuse centro-lobulaire d'hépatocytes chez les chiens des Groupes 2 et 3.

Des études sur la toxicité de doses répétées de l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol ont été menées chez des rats (voie orale et inhalation) et des chiens (voie intraveineuse et inhalation) pendant un maximum de 13 semaines. Seuls des effets toxiques peu importants à des concentrations pouvant atteindre plusieurs centaines de fois la dose recommandée chez les humains ont été observés. Des cicatrices myocardiques du ventricule gauche n'ont été observées que chez un animal du groupe ayant reçu la dose la plus élevée (84 µg/kg/jour) dans l'étude sur l'administration intraveineuse pendant 4 semaines menée chez des chiens. L'étude de 13 semaines sur l'administration de doses orales chez des rats et l'étude de 13 semaines sur l'administration par inhalation chez des chiens n'ont révélé aucun changement toxicologique autre que ceux proportionnels à chaque composant.

Il n'y avait aucun signe de potentialisation avec l'association comparativement à chaque composant. Tous les effets indésirables observés sont bien connus du bromhydrate de fénotérol et du bromure d'ipratropium.

CHRONIQUE

Bromure d'ipratropium

Voie orale :

Deux études, l'une d'une durée de 6 mois et l'autre de 12 mois, ont été effectuées chez des rats recevant des doses de 6, 30 et 150 mg/kg. Cette dernière dose a été augmentée subséquemment à 200 mg/kg après la 14^e semaine. Des diminutions de la consommation alimentaire et des taux de croissance ont été observées chez le groupe recevant la plus forte dose. Dans ce même groupe, on a constaté une certaine constipation, directement reliée à la dose administrée et ayant même causée une coprostase grave et une dilatation des intestins. Une hépatose toxique a également été observée chez quelques animaux du groupe recevant la forte dose.

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens aux doses de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la croissance du poids corporel a été constatée chez les animaux recevant la plus forte dose. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été rapportés chez tous les groupes traités. On a observé une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale, cette dernière dégénéralant en kératoconjonctivite. Des taux plus élevés de SGPT et de SGOT (15 et 75 mg/kg) ainsi que de phosphatase alcaline (75 mg/kg) ont été enregistrés. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez deux chiens recevant la plus forte dose. On a également observé une dégénérescence graisseuse du foie, non proportionnelle à la dose administrée, variant d'un animal à l'autre.

Inhalation :

Une étude d'une durée de 6 mois a été effectuée chez des rats recevant des doses de 128, 256 et 384 µg par jour. On a effectué des mesures de la fréquence du battement ciliaire, de la mécanique respiratoire et des gaz du sang. La seule donnée manifeste a été une diminution du taux de croissance reliée à la dose administrée chez les animaux mâles uniquement.

Une étude d'une durée de 6 mois sur la toxicité a été effectuée chez des singes rhésus suivant l'administration par inhalation des doses quotidiennes de 20, 800 et 1 600 µg. Tous les résultats ont été négatifs, y compris les mesures de la mécanique respiratoire, de la fréquence du battement ciliaire et des gaz du sang.

Bromhydrate de fénotérol

Chez le rat :

Pendant 78 semaines, une étude de toxicité chronique a été effectuée chez 400 rats exempts d'organismes pathogènes spécifiques recevant par voie orale 0,4 mg/kg, 2 mg/kg, 10 mg/kg ou 50 mg/kg de fénotérol par jour. En l'absence de symptômes de toxicité chez le groupe d'animaux

recevant la forte dose, on a augmenté graduellement la dose à 100 mg/kg. Aucun symptôme toxique n'a été observé chez les animaux de ces groupes. Cependant, on a noté une augmentation pondérale excessive, particulièrement chez les femelles; ce gain pondéral était fonction des doses et en relation étroite avec une consommation alimentaire et hydrique accrue. On a signalé une diminution de la quantité de glycogène dans le foie (groupe recevant la dose élevée) et les muscles (groupes recevant la dose moyenne et élevée).

Chez le chien :

Une étude de toxicité a été effectuée pendant un an chez 24 chiens; ces animaux recevaient des doses de 0,3 mg/kg, 1,5 mg/kg ou 7,5 mg/kg par jour. On a observé chez les mâles du groupe recevant la dose élevée un retard dans le gain pondéral. On a également noté une réduction des acides gras non estérifiés chez les groupes recevant des doses moyennes et élevées. Les examens de la vue et de l'ouïe ainsi que l'ECG ont donné des résultats normaux. Les résultats des examens macroscopiques étaient normaux. L'examen microscopique de deux différentes sections du myocarde n'a révélé aucune anomalie.

MUTAGÉNICITÉ

Bromure d'ipratropium

Afin de déterminer tout effet mutagène possible du bromure d'ipratropium, trois tests d'Ames, un test sur le micronucléus chez les souris, une étude cytogénétique chez des hamsters chinois et une épreuve létale dominante ont été effectués. Deux de ces tests ont été positifs (un test d'Ames et l'étude sur le micronucléus). Cependant, ils ont apparemment été jugés faux puisqu'il a été impossible de retrouver les mêmes résultats à la suite d'une expérimentation subséquente très poussée. L'étude cytogénétique révéla une augmentation du nombre des divisions des chromatides reliée à la dose administrée. Néanmoins, aucune autre aberration n'a été observée. La véritable signification de ce phénomène n'est pas connue. Tous les autres tests étaient négatifs.

Bromhydrate de fénotérol

Un nombre d'études de mutagénicité de courte durée *in vitro* et *in vivo* ont été menées avec le fénotérol. On a également effectué plusieurs tests d'Ames (avec et sans activation métabolique), un test HGPRT (hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase) avec des cellules de hamster chinois V79 (avec et sans activation métabolique), un test sur le lymphome L5178Y chez une souris (avec et sans activation métabolique), une étude d'aberration chromosomique avec des cellules de hamster V79 et deux études d'aberration chromosomique avec des lymphocytes humains cultivés (avec et sans activation métabolique), un test sur le micronucléus chez les souris et une étude imprévue sur la synthèse de l'ADN avec des cellules Hela S3 (avec et sans activation métabolique).

Dans les études sur le lymphome L5178Y chez la souris, des augmentations marginales de la fréquence de mutation ont été observées à des concentrations cytotoxiques de bromhydrate de fénotérol (entre 2 000 et 3 000 µg/mL) en l'absence d'activation S9.

Le potentiel clastogénique du bromhydrate de fénotérol a été évalué dans les lymphocytes humains cultivés *in vitro*. En l'absence d'activation métabolique, les augmentations de l'incidence de la fréquence d'aberration ont été enregistrées après une période d'exposition de 45 heures. On a répété

cette étude avec les mêmes concentrations pendant la même période d'exposition (jusqu'à 45 heures) et les résultats n'ont démontré aucune activité clastogénique du bromhydrate de fénotérol en l'absence ou en présence d'activation métabolique.

Dans tous les autres tests effectués, aucun résultat ne corrobore la présence du potentiel mutagène ou clastogène du bromhydrate de fénotérol.

POUVOIR CARCINOGENÈNE

Bromure d'ipratropium

Des études sur le pouvoir carcinogène ont été effectuées chez des souris (pendant 107 semaines) et chez des rats (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Ces études ont démontré que le bromure d'ipratropium ne provoque aucun effet oncogène ni carcinogène.

Bromhydrate de fénotérol

Chez la souris :

Une étude sur la toxicité d'une durée de 78 semaines a été effectuée chez les souris mâles et femelles de la race Charles-River (France) CD-1 avec des doses de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour de fénotérol administrées dans l'eau potable. Au cours de l'étude, il n'y a eu aucun signe clinique manifeste de toxicité médicamenteuse. Les taux de mortalité étaient semblables chez les groupes traités et les groupes témoins. Il y eu une augmentation du poids des poumons reliée à la dose chez les groupes recevant la dose moyenne et élevée. Le poids des cœurs a augmenté à la dose la plus élevée chez les mâles et à la dose la plus faible et la plus élevée chez les femelles. Il y eu également une augmentation de la myocardite à la dose élevée chez les mâles.

Une fréquence accrue de tumeurs utérines chez les souris femelles traitées a été observée bien qu'elle ne semble pas être reliée à la dose (groupe témoin – 1 %, faible, 18 %, moyenne, 22 %, élevée, 7,5 %). Ces tumeurs étaient surtout des léiomyomes; trois des lésions (une dans chaque groupe) étaient des léiomyosarcomes. On a pensé que ces résultats n'étaient pas reliés à un effet direct du médicament, mais à un mécanisme secondaire à médiation par récepteur; ces résultats sont semblables aux résultats obtenus chez les rats recevant du fénotérol et d'autres agents β -adrénergiques. L'incidence des tumeurs broncho-alvéolaires des poumons a augmenté (15 %) à la dose élevée chez les souris femelles. Ces tumeurs n'étaient évidentes qu'à l'autopsie suivant un examen histologique, et aucune diminution de la latence, multiplicité ou incidence accrue de tumeurs reconnaissables à la macroscopie n'a été observée. Aucune lésion hyperplasique ou préneoplastique n'était présente. Comme les données historiques de base chez la souris de race CD-1 indiquent une incidence spontanée de tumeurs pulmonaires broncho-alvéolaires pouvant atteindre 40 %, les incidences notées dans cette étude correspondaient aux valeurs prévues pour cette espèce à cet âge.

Au cours d'une étude de deux ans portant sur la toxicité perorale effectuée chez des rats de souche Sprague-Dawley, on a administré des doses de 25, 50 ou 100 mg/kg de fénotérol. À la fin de l'étude, après avoir sacrifié les animaux, on a constaté une incidence accrue de léiomyomes mésovariens chez les femelles du groupe ayant reçu la dose faible (4 %) et du groupe ayant reçu la dose élevée (11 %). De telles tumeurs n'ont pas été constatées chez les animaux témoins ni chez les

animaux ayant reçu une dose moyenne ni chez ceux qui sont morts ou ont été sacrifiés durant l'étude. Des tumeurs semblables ont également été observées lors d'études de longue durée, portant sur des rats provenant de cette même souche et d'autres souches auxquels on avait administré certains autres agonistes β -adrénergiques. Aucune de ces substances n'a produit de telles tumeurs dans une région analogue (le muscle crémaster) chez les rats mâles. Tous les léiomyomes étaient des tumeurs histologiquement bénignes.

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène n'a été effectuée avec l'association. Aucun effet tumorigène ni carcinogène n'a été démontré lors d'études de longue durée menées chez des souris et des rats avec le bromure d'ipratropium. Pour ce qui est du bromhydrate de fénotérol, des études sur le pouvoir carcinogène ont été effectuées après une administration par voie orale (souris, 18 mois et rats, 24 mois) et par inhalation (rats, 24 mois). À des doses orales de 25 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence de léiomyomes utérins avec une activité mitotique variable chez des souris et de léiomyomes du mésovarium chez des rates a été observée. Ces résultats corroborent les effets connus causés par l'action localisée des agents bêta-adrénergiques sur les cellules de la musculature lisse utérine. Selon le degré actuel de recherche, ces résultats ne s'appliquent pas à l'humain. Tous les autres néoplasmes observés sont considérés comme étant des types courants de néoplasme survenant de façon spontanée dans les souches utilisées et n'ont pas révélé d'augmentation de l'incidence pertinente sur le plan biologique pouvant être attribuée au traitement par bromhydrate de fénotérol.

ÉTUDES RELATIVES À LA REPRODUCTION

Bromure d'ipratropium

Trois études tératologiques ont été effectuées, la première chez des souris avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg et les deux autres chez des rats avec des doses de 2 et 10 mg/kg et de 10 et 20 mg/kg. Aucune étude ne révéla d'anomalies fœtales imputables au médicament.

Une étude semblable a été effectuée chez des lapins recevant du bromure d'ipratropium par voie orale à des doses de 2 et 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été démontré.

Une étude tératologique chez des lapins recevant en inhalation des doses de 0,3, 0,9 et 1,8 mg/kg ne révéla aucun effet nuisible sur les paramètres relatifs aux portées ni aucun effet embryotoxique ni tératogène.

Une étude sur la fertilité a été effectuée chez des rats recevant des doses orales de 5, 50 et 500 mg/kg administrées au cours des 60 jours précédant la gestation et au début de la gestation. Chez 8 des 20 couples, il y a eu un retard de fertilité suivant l'administration d'une dose de 500 mg/kg. Cette dose provoqua une fausse grossesse chez 5 des 20 femelles. En outre, le taux de conception a été réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé.

Bromhydrate de fénotérol

La fertilité et le processus de reproduction général ont été évalués chez les rats mâles et femelles qui ont reçu des doses orales atteignant 150 mg/kg. Des doses supérieures à 2,5 mg/kg ont

provoqué des signes de toxicité chez la génération mère, mais n'ont pas influencé la fertilité, le processus de reproduction ni le développement du fœtus.

Des études tératologiques, périnatales et postnatales ont également été effectuées chez des rats qui ont reçu des doses orales de fénotérol jusqu'à une dose maximum de 100 mg/kg. La substance ne s'est pas avérée tératogénique. Le fénotérol a légèrement retardé l'accouchement, mais n'a eu aucun effet sur le développement de la filiale F₁, le comportement ni la capacité de reproduction.

Des études tératologiques ont été effectuées chez des lapins recevant des doses orales jusqu'à un maximum de 100 mg/kg. Une diminution du gain pondéral chez les lapines (100 mg/kg), une augmentation du taux d'avortements spontanés (100 mg/kg) et un nombre accru de petits derniers d'une portée (100 mg/kg) ont été observés. Aucun effet tératogénique n'a été observé.

Bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol

L'inhalation de l'association de bromure d'ipratropium et de bromhydrate de fénotérol chez des rats et des lapins n'a occasionné aucun effet tératogène. Aucun effet tératogène n'a été observé non plus après l'inhalation de bromure d'ipratropium et après l'inhalation de bromhydrate de fénotérol.

Après une administration par voie orale de doses supérieures à 25 mg/kg/jour (lapins) et supérieures à 38,5 mg/kg/jour (souris), le bromhydrate de fénotérol a causé une augmentation de l'incidence de malformations.

Les malformations observées sont considérées comme un effet de catégorie des bêta-agonistes. La fertilité n'a pas été perturbée chez des rats à des doses pouvant atteindre 9 mg/kg/jour de bromure d'ipratropium [166] et 40 mg/kg/jour de bromhydrate de fénotérol.

ÉTUDES SUR LA GÉNOTOXICITÉ

Aucune étude sur la génotoxicité n'a été effectuée avec l'association. Des analyses *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun pouvoir mutagène pour le bromhydrate de fénotérol ni pour le bromure d'ipratropium.

RÉFÉRENCES

1. Anastasatu C, Dutu St, Morgenstern H. Possibilities of reducing the efficient dose of fenoterol by combining it with ipratropium bromide in bronchial asthma. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37:929-930.
2. Chapman KR, Smith DL, Rebuck AS, Leenen FHH. Hemodynamic effects of inhaled ipratropium bromide alone and combined with an inhaled beta₂-agonist. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132:845-7.
3. Elwood RK, Abboud RT. The short term bronchodilator effects of fenoterol and ipratropium in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:467-473.
4. Mazzei JA, Torres J. Blind randomized cross-over comparative study of salbutamol and the combination fenoterol-ipratropium IK6 in patients with bronchial asthma. *Respiration* 1986; 50 suppl 2 :313-7.
5. Offermeier J, Griessel JH, van Rooyen J. Functional synergism between beta-adrenergics and anticholinergics at the receptor level. In Nolte D, Lichterfeld A, eds. Workshops Bad Reichenhall. Urban & Schwarzenberg, Munich 1980; 19-24.
6. Olivenstein R, Wolkove N, Cohen C, Frank H, Colacone A, Kreisman H. Comparison of sequential and combination fenoterol and ipratropium in stable asthma. *Am Rev Resp Dis* 1985; 4:131-4.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU
CONSOUMMATEUR**

Pr Duvent® UDV

**Solution pour nébuliseur de bromure
d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol**

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de DUOVENT UDV pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de DUOVENT UDV. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit DUOVENT UDV pour traiter votre maladie. Il peut soulager la respiration sifflante, la toux, l'oppression thoracique ou l'essoufflement lorsque vous souffrez d'une crise aiguë d'asthme ou de MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique) qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème.

Il est important de reconnaître que le traitement de l'asthme et de la MPOC peut être différent d'un patient à l'autre. Votre médecin discutera du meilleur traitement pour vous affection particulière. Ce traitement peut inclure d'autres médicaments venant s'ajouter à DUOVENT UDV. Il est essentiel de suivre les directives de votre médecin relatives au traitement de votre affection. Si vous avez des questions sur la manière de traiter votre maladie à domicile, vous devriez consulter votre médecin.

Comment agit ce médicament :

DUOVENT UDV appartient à une catégorie de médicaments nommés « bronchodilatateurs » qui agissent en décontractant les muscles entourant les bronchioles (voies respiratoires des poumons) et vous permettent ainsi de mieux respirer.

Si vous souffrez d'asthme et vous constatez que vous devez prendre DUOVENT UDV de façon régulière et quotidienne, mais que vous ne prenez pas d'autres médicaments pour maîtriser l'inflammation des voies respiratoires (appelés des corticostéroïdes pour inhalation (CSI)), vous

devriez consulter votre médecin pour une réévaluation de votre traitement.

Si vous ne ressentez aucun soulagement 10 minutes après la nébulisation de DUOVENT UDV, si les effets d'une dose des médicaments recommandés par votre médecin durent moins de 3 heures ou si vous constatez des changements dans vos symptômes, par exemple, une toux accrue, une oppression thoracique, si vous vous réveillez la nuit ou si vous devez utiliser un autre médicament qui soulage plus souvent (par exemple Ventolin®), vous devriez consulter votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus proche. C'est habituellement le signe que votre affection s'aggrave, nécessitant alors une réévaluation.

Si vous souffrez de MPOC et que vous ne ressentez aucun soulagement de vos symptômes 10 minutes après la nébulisation de DUOVENT UDV, ou si les effets d'une dose des médicaments recommandés par votre médecin durent moins de 3 heures, vous devriez consulter votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus proche. C'est habituellement le signe que votre affection s'aggrave, nécessitant alors une réévaluation.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

DUOVENT UDV ne devrait pas être utilisé si vous :

- êtes allergique au bromure d'ipratropium, au bromhydrate de fénotérol, à l'atropine, à toute autre amine sympathomimétique ou à tout ingrédient non médicinal contenu dans la préparation;
- souffrez des maladies cardiaques suivantes :
 - tachyarythmie;
 - mycardiopathie obstructive hypertrophique.

Points à retenir :

- **NE PAS utiliser une dose de DUOVENT UDV plus élevée que celle recommandée par votre médecin;**
- **NE PAS utiliser votre nébuliseur plus souvent que ne vous l'a recommandé votre médecin;**
- **Veillez consulter votre médecin si vous pensez avoir besoin d'une quantité plus élevée de médicament qu'il ne vous l'a recommandé;**
- **DUOVENT UDV renferme un bêta-agoniste, et la prise de doses supplémentaires sous forme d'autres bêta-agonistes simples (fénotérol, salbutamol [Ventolin®], etc.) peut causer des effets nuisibles sur le cœur. Si ces médicaments doivent être pris ensemble, leur administration devrait se faire seulement sous la supervision de votre médecin.**

Ingrédients actifs :

Bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol

sportif (test de dopage).

Ingrédients non médicinaux :

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium

Présentation :

DUOVENT UDV est l'association de deux bronchodilatateurs (servant à dégager les voies respiratoires) dans une solution inhalée au moyen d'un nébuliseur. Chaque flacon monodose en plastique renferme 0,5 mg de bromure d'ipratropium et 1,25 mg de bromhydrate de fénotérol dans quatre millilitres (4 mL) de solution de chlorure de sodium.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre DUOVENT UDV, veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous êtes enceinte ou désirez le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous avez des problèmes oculaires tels que le glaucome ou une douleur oculaire;
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux vendus sans ordonnance, notamment des gouttes pour les yeux ou des médicaments à base de plantes;
- si vous avez des réactions allergiques ou des allergies alimentaires ou médicamenteuses;
- si vous avez d'autres problèmes de santé tels qu'une miction difficile, une hypertrophie de la prostate, une maladie vasculaire, de l'hypertension, un diabète sucré;
- si vous avez des antécédents de maladie cardiaque, un rythme cardiaque irrégulier (battements de cœur irréguliers) ou si vous souffrez d'angor (douleur thoracique).

Votre médecin vous recommandera quand utiliser DUOVENT UDV et à quelle fréquence. Vous devez également suivre toutes les autres directives reçues de votre médecin visant à traiter ou à surveiller votre affection. Vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments en plus de DUOVENT UDV.

DUOVENT UDV peut causer des étourdissements, des tremblements, une difficulté d'accommodation visuelle, une dilatation des pupilles et une vision trouble. Le cas échéant, vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

L'administration de DUOVENT UDV peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances destinées à augmenter le rendement

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments pouvant causer des interactions avec

DUOVENT UDV : L'effet de la solution pour nébuliseur DUOVENT UDV pour inhalation peut être accentué par l'administration d'autres agents bêta-adrénergiques, d'anticholinergiques, des dérivés des xanthines (tels que la théophylline) et des corticostéroïdes. L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques, des anticholinergiques agissant par voie générale et des dérivés des xanthines (p. ex. la théophylline) peut augmenter les effets secondaires.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Le traitement par DUOVENT UDV doit être instauré et administré sous supervision médicale (p. ex. en milieu hospitalier). Le traitement à domicile peut être recommandé dans certains cas exceptionnels (symptômes graves ou patients expérimentés nécessitant des doses plus élevées) lorsqu'une faible dose d'un bronchodilatateur à base de bêta-agoniste à action rapide ne suffit pas pour procurer un soulagement, et ce, après consultation avec un médecin expérimenté. L'administration devrait être interrompue lorsqu'un soulagement suffisant des symptômes est obtenu.

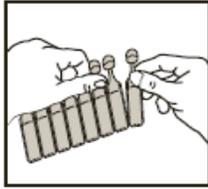
Étant donné que DUOVENT UDV ne contient aucun agent de conservation, il est important d'utiliser le contenu des flacons monodose aussitôt après leur ouverture et d'utiliser un nouveau flacon à chaque administration afin d'éviter toute contamination microbienne. Les flacons monodose partiellement utilisés, ouverts ou endommagés doivent être jetés. Dans la plupart des cas, aucune dilution avec une solution physiologique salée stérile ne renfermant aucun agent de conservation n'est nécessaire. Cependant, un volume de solution DUOVENT inférieur à 2 mL n'est pas suffisant pour la nébulisation et doit être dilué avec une solution physiologique salée ou avec toute autre solution pour nébulisation appropriée jusqu'à l'obtention d'un volume de 2 à 5 mL. Veuillez diluer la solution immédiatement avant l'usage.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

La dose habituelle de DUOVENT UDV est de 4 mL.

Ce médicament ne devrait pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.



1) Détacher un flacon monodose en plastique de la bande en le tirant fermement.

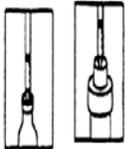


2) Pour ouvrir le flacon monodose, enlever le capuchon en tournant. Il est important d'utiliser le contenu du flacon aussitôt après son ouverture.

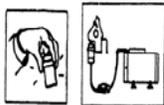


3) Exprimer le contenu du flacon monodose en plastique dans la chambre de votre nébuliseur. Si votre médecin vous a recommandé de ne pas utiliser tout le contenu du flacon, utilisez une seringue pour transférer la quantité nécessaire dans la chambre du nébuliseur.

Toute quantité de solution qui reste dans le flacon doit être jetée.



4) À l'aide d'une seringue, ajouter à la chambre la quantité de chlorure de sodium à 0,9 % stérile ne contenant aucun agent de conservation selon les directives de votre médecin ou votre pharmacien.



5) Agiter doucement la chambre de nébulisation pour bien mélanger le liquide et raccorder à l'embout buccal ou au masque facial. Raccorder ensuite le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à oxygène.



6) Débuter le traitement, en position assise et confortable. Inspirer tranquillement et profondément par le masque facial ou l'embout buccal jusqu'à ce qu'aucune vaporisation ne se forme dans la chambre du nébuliseur. Ce procédé prend habituellement 10 à 15 minutes.

Il est très important de bien ajuster le masque facial, au besoin, de façon à ce qu'aucune vaporisation n'entre en contact avec les yeux.

7) Suivre les directives fournies par les fabricants des nébuliseurs et de pompes à air pour le mode d'emploi, l'entretien et le nettoyage de ces mécanismes. S'assurer que le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial sont propres afin d'empêcher toute contamination par les microbes.

8) Entreposer les flacons monodose à la température de la pièce (15 – 25 °C) et les tenir loin de la chaleur et de la lumière.

Points à retenir :

- DUOVENT UDV a été prescrit pour traiter votre affection. Ne pas donner ce médicament à une autre personne.
- NE PAS prendre d'autres médicaments sans l'avis de votre médecin. Si vous consultez un autre médecin, dentiste ou pharmacien, n'oubliez pas de lui dire que vous prenez DUOVENT UDV.

La solution ne doit être administrée qu'au moyen d'un nébuliseur. NE PAS l'injecter ni l'ingérer.

- **Éviter tout contact de la vaporisation avec les yeux. Les patients souffrant de glaucome devraient utiliser un embout buccal ou porter des lunettes de natation pour empêcher que la solution nébulisée n'entre en contact avec les yeux.**
- **Garder ce médicament hors de la portée des enfants.**

Surdosage :

En cas de surdosage, vous devriez communiquer avec un médecin ou le centre anti-poison de votre région ou rendez vous au service d'urgence d'un hôpital (ne conduisez pas votre voiture). Veuillez toujours apporter le contenant du médicament avec l'étiquette.

Omission de dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si vous avez la bouche sèche ou un mauvais goût dans la bouche, vous pouvez sucer un bonbon ou vous rincer la bouche. Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais goût persistent, ou si vous êtes constipé.

Comme tout autre médicament, en plus des effets bénéfiques, DUOVENT UDV peut entraîner certains effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents associés à DUOVENT UDV sont la toux, des tremblements, une sécheresse de la bouche, des maux de tête, une irritation de la gorge, des nausées, des étourdissements, une raucité/extinction de la voix, des vomissements, des changements de la tension artérielle, une sensation de nervosité, une augmentation de la fréquence cardiaque et une sensation que votre cœur bat plus vite. Si vous ressentez des effets inhabituels ou indésirables pendant l'utilisation de DUOVENT UDV, communiquez avec votre médecin.

D'autres effets secondaires comprennent : diminution de l'irrigation sanguine dans le cœur, troubles cardiaques tels que battements rapides ou irréguliers du cœur; troubles oculaires tels que difficulté d'accommodation visuelle, halos, œdème de la cornée, augmentation de la pression intra-oculaire, dilatation des pupilles, œdème des vaisseaux sanguins de la conjonctive (couche externe des yeux et surface interne des paupières), vision trouble, douleur oculaire; troubles musculaires tels que spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculaire; agitation; trouble mental; difficulté à uriner; augmentation de la sudation; diminution de la concentration sanguine de potassium; troubles

respiratoires tels que difficulté à respirer, quintes de toux, œdème de la gorge, et étranglement causé par un œdème des muscles entourant le larynx; irritation de la gorge, sécheresse de la gorge, augmentation de la respiration sifflante, œdème au niveau de la bouche, de la langue et de la gorge, oppression thoracique accompagnée de toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après l'inhalation du médicament (bronchospasme); troubles de la digestion tels que constipation, diarrhée et vomissements.

Cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous avez une respiration sifflante ou toute autre difficulté respiratoire;
- vous avez une réaction allergique, pouvant se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons et une urticaire. Dans les cas graves, les signes incluent un œdème de la langue, des lèvres et du visage, une difficulté soudaine à respirer et une baisse de la tension artérielle.

DUOVENT UDV est une combinaison de deux bronchodilatateurs. L'emploi excessif de bronchodilatateurs peut entraîner des effets indésirables (fréquence cardiaque accrue, hypotension ou battements de cœur irréguliers). Par conséquent, ne pas prendre d'autres bronchodilatateurs pour inhalation avec DUOVENT UDV, à moins d'avis contraire de votre médecin ou pharmacien.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Vous pourriez n'éprouver aucun d'entre eux.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES - INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|--|---------------------------------------|-------------------|--|
| Symptôme / effet | | Consulter un médecin ou un pharmacien | | Cesser de prendre le médicament et obtenir des soins médicaux d'urgence. |
| | | Si grave seulement | Dans tous les cas | |
| Peu courants | Battement de cœur rapide ou irrégulier/ Douleur thoracique | | | ✓ |
| Rares | Respiration sifflante accrue/soudaine ou oppression thoracique | | | ✓ |
| | Paupières, visage, lèvres, langue ou gorge enflés | | | ✓ |
| | Difficulté à avaler | | | ✓ |
| | Vision trouble ou douleur oculaire | | | ✓ |

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| | Miction difficile ou douloureuse | | | ✓ |
| | Peau bosselée, éruption cutanée ou urticaire sur le corps | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par DUOVENT UDV, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Les flacons monodose de DUOVENT UDV non ouverts devraient être conservés à la température de la pièce (15 à 25 °C) à l'abri de la chaleur et de la lumière. Au besoin, la solution peut être diluée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation et utilisée immédiatement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

RAPPORT D'EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

- En ligne à : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (numéro sans frais) au : 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de rapport de Canada Vigilance et en le soumettant par :
 - Télécopieur (numéro sans frais) au : 1-866-678-6789; ou
 - Courrier à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport de Canada Vigilance et les directives relatives au rapport de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements au sujet de la prise en charge d'effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : <http://www.boehringer-ingenheim.ca> ou en communiquant avec la compagnie, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au : 1-800-263-5103, poste 84633 (Information médicale).

Veillez consulter notre site Web pour toute information récente.

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

Dernière révision : 30 mars 2015