

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-IPRAVENT

Bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation

à 250 mcg/mL (0,025 %) en bouteille de 20 mL et en stérules de 2 mL
ou à 125 mcg/mL (0,0125 %) en stérules de 2 mL

BRONCHODILATATEUR

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
07 février 2017

N° de contrôle : 190543

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	19
TOXICOLOGIE.....	20
RÉFÉRENCES.....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (BOUTEILLE)	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (STÉRILES).....	32

☑ APO-IPRAVENT

Bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation

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 en bouteilles de 20 mL (0,025 %) et en stérules de 2 mL (0,0125 % et 0,025 %)	<u>Bouteille de 20 mL :</u> Chlorure de benzalkonium (50 % p/v), édétate disodique dihydraté, acide chlorhydrique, eau purifiée et chlorure de sodium <u>Stérules de 2 mL :</u> Acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution pour nébulisation APO-IPRAVENT (bromure d'ipratropium) est indiquée pour :

- le traitement des exacerbations aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), comme la bronchite chronique et l'emphysème, ou dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé.
- le traitement du bronchospasme associé aux exacerbations aiguës graves d'asthme bronchique, lorsqu'elle est utilisée en association avec un agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques (comme le salbutamol).

La solution pour nébulisation APO-IPRAVENT doit être administrée à l'aide d'un nébuliseur à débit gazeux (oxygène ou air comprimé).

Pédiatrie

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

CONTRE-INDICATIONS

APO-IPRAVENT est contre-indiqué chez les patients :

- ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du produit ou à l'atropine ou aux dérivés d'atropine. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation est destinée à l'inhalation seulement au moyen d'un dispositif de nébulisation approprié et ne doit pas être administré par voie orale ni parentérale.

Il est recommandé d'administrer la solution nébulisée de bromure d'ipratropium au moyen d'un embout buccal. S'il faut absolument utiliser un masque de nébulisation, celui-ci doit être bien ajusté au visage du patient.

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation offerte en bouteille multidose de 20 mL contient des agents de conservation (chlorure de benzalkonium et édétate disodique [éthylènediaminetétraacétate de disodium]). Il a été signalé que ces agents de conservation pouvaient provoquer une bronchoconstriction chez certains patients aux voies aériennes hyperréactives.

Les stériles ne contiennent pas d'agent de conservation.

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation ne doit pas être utilisée seule pour calmer une crise d'asthme aiguë, car le médicament commence à agir plus lentement qu'un bêta₂-agoniste.

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

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

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'un glaucome, d'une hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire et d'une obstruction du col de la vessie.

Si le patient constate que sa réponse à la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation diminue, il doit consulter son médecin.

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation doit être administrée en association avec un bêta₂-agoniste chez les patients atteints d'asthme aigu grave.

Effets anticholinergiques

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments anticholinergiques, la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé :

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation devrait être utilisée avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.

Il faut veiller à ce que le masque du nébuliseur épouse bien le visage du patient de manière à ce que la solution nébulisée n'entre pas en contact avec les yeux. Les patients devraient être avisés qu'une telle vaporisation peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'un glaucome à angle fermé. Des cas isolés de complications oculaires (par exemple, mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été signalés lorsque le bromure d'ipratropium nébulisé seul ou en association avec un bêta₂-agoniste, est entré en contact avec les yeux.

L'administration d'une solution d'ipratropium et d'un bêta₂-stimulant à l'aide d'un nébuliseur doit être évitée chez les patients atteints d'un glaucome ou ayant une chambre antérieure étroite, à moins de prendre certaines mesures (par exemple, le port de lunettes de natation ou l'utilisation d'un nébuliseur muni d'un embout buccal) pour s'assurer que la solution nébulisée n'atteigne pas les yeux. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes de glaucome à angle fermé aigu (par exemple, douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos visuels ou images colorées associés à des yeux rouges causés par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Les patients devraient être avisés de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît. Des gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire :

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation devrait être utilisée avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes d'hypertrophie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (par exemple, difficulté à uriner, miction douloureuse). Il faut indiquer aux patients de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Cancérogénicité et mutagenèse

Veuille consulter la section **TOXICOLOGIE**.

Appareil digestif

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

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, y compris urticaire, œdème de Quincke, éruption, bronchospasme, anaphylaxie et œdème oropharyngé, peuvent survenir après l'administration du bromure d'ipratropium. Au cours des essais cliniques et après la commercialisation de produits à base d'ipratropium, des réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, prurit, œdème angioneurotique de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris urticaire géante), laryngospasme et réactions anaphylactiques, ont été signalées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Si une telle réaction se produit, le traitement par le bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation devrait être interrompu sur le champ et un autre traitement devrait être envisagé (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ophthalmologie

Aggravation du glaucome à angle fermé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets anticholinergiques**).

Fonction rénale

Aggravation de la rétention urinaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets anticholinergiques**).

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal :

Un bronchospasme paradoxal grave et possiblement mortel a été signalé par des patients recevant des bêta₂-agonistes. Le cas échéant, le traitement par le bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation devrait être interrompu immédiatement et un autre traitement devrait être instauré.

Dyspnée :

Le patient devrait être avisé de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement. De plus, il faut prévenir le patient de la nécessité d'obtenir des soins médicaux si une réponse sous-optimale au traitement devient manifeste.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation pendant la grossesse n'a pas été établie. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation chez des femmes enceintes.

Des études non cliniques n'ont démontré aucun effet embryotoxique ni tératogène par suite de l'inhalation ou de l'administration intranasale de doses considérablement supérieures aux doses recommandées chez l'humain.

Étant donné que les résultats des études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation ne devrait être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque possible pour l'enfant à naître.

Femmes qui allaitent :

Aucune étude n'a été menée spécifiquement sur l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Il est peu probable qu'une quantité importante de bromure d'ipratropium soit transmise au nourrisson allaité, surtout lorsque le produit est administré par inhalation. Cependant, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation est administrée à des femmes qui allaitent. Les bienfaits de l'administration du bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation pendant l'allaitement et

les effets possibles sur le nourrisson doivent être soupesés.

Pédiatrie :

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

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

Aucune étude évaluant les effets du bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation 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, une difficulté d'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par le bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent les effets secondaires susmentionnés, ils devraient éviter toute tâche possiblement dangereuse, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'administration du bromure d'ipratropium peut occasionner les effets suivants :

- Effets oculaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Ophtalmologie**);
- Rétention urinaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Administration d'urgence

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

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)
Sécheresse de la bouche ou de la gorge	9,3
Goût désagréable dans la bouche	5,1
Tremblements	4,2
Exacerbation des symptômes	4,2
Sensation de brûlure oculaire	0,9
Nausées	0,9
Transpiration excessive	0,9
Toux	0,9
Céphalée	0,5
Palpitations	0,5

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

Un bronchospasme a été observé chez trois patients atteints d'asthme aigu grave traités par la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation en monothérapie. Chez deux de ces patients, le bronchospasme a cessé après l'instauration du traitement par un bêta₂-agoniste sympathomimétique en solution. Le troisième patient n'a reçu aucun autre traitement.

Le tableau ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables observés avec le traitement d'association par le bromure d'ipratropium et un bêta₂-agoniste (fénotérol ou salbutamol) en solution à celle associée à un bêta₂-agoniste en monothérapie.

Effet indésirable	Bromure d'ipratropium + bêta₂-agoniste % sur 94 patients	Bêta₂-agoniste % sur 96 patients
Tremblements	31,9	26,0
Sécheresse de la bouche	16,0	28,1
Goût désagréable dans la bouche	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 vasomotrices	1,1	0,0
Vertiges	0,0	1,0
Engourdissement des jambes	0,0	1,0

Administration prolongée

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

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)
Sécheresse de la bouche	2,7
Toux	1,8
Dyspnée	1,8
Céphalée	1,8
Rétention urinaire	1,4
Tremblements	0,9
Nausées	0,9
Palpitations	0,9
Douleurs oculaires	0,9

Parmi les événements indésirables survenus signalés se manifestant chez au moins 1 % des sujets, on compte une rhinite (0,9) et des expectorations accrues (0,9 %).

Chacun des effets indésirables suivants a été signalé chez un patient : bronchospasme, tachycardie et urticaire.

Chacun des événements indésirables suivants a aussi été observé chez un patient : bronchite, douleur thoracique, dépression, fatigue, symptômes pseudo-grippaux, hypoesthésie, salivation excessive, insomnie, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite et somnolence.

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement médicamenteux observés chez plus de 1 % des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique qui avaient pris part à des essais cliniques contrôlés de longue durée (12 semaines) comparant l'efficacité et l'innocuité du traitement d'association par le bromure d'ipratropium et un bêta₂-stimulant (métaprotérénol ou salbutamol) à celles d'un bêta₂-stimulant en monothérapie a été établie comme suit :

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)	
	Bromure d'ipratropium + bêta ₂ -agoniste (n = 208)	Bêta ₂ -agoniste (n = 417)
Céphalée	4,3	1,7
Tremblements	3,8	3,4
Nervosité	3,8	1,9
Dyspnée	2,4	3,4
Sécheresse de la bouche	2,4	1,0
Bronchite	2,9	2,9
Vertiges	1,4	1,9
Toux	1,4	1,0
Altération du goût	1,9	1,2
Insomnie	1,9	0,2
Dysurie	1,0	0,2
Nausées	1,0	1,7
Anomalie de la vision	0,5	1,2
Douleur thoracique	1,4	0,7
Constipation	1,4	0,0
Dysphorie	1,0	0,2
Dyspepsie	1,0	0,0
Bronchospasme aggravé	1,0	0,7
Pollakiurie	1,0	0,2

Effets indésirables moins fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Des cas isolés d'effets oculaires, comme une mydriase, une élévation de la pression intraoculaire et un glaucome aigu, associés à la pénétration dans l'œil de bromure d'ipratropium nébulisé, seul ou en association avec un bêta₂-agoniste en solution, ont été signalés.

Certains effets secondaires tels que tachycardie et palpitations, tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire, troubles de l'accommodation oculaire, nausée et rétention urinaire ont été réversibles, bien que le risque de rétention urinaire puisse être accru chez les patients qui présentent déjà une obstruction du flux d'éjection.

On a signalé des effets secondaires oculaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données sur l'innocuité obtenues à l'échelle mondiale, incluant les données de pharmacovigilance, les signalements spontanés et les rapports documentés indiquent que les effets indésirables du bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation les plus fréquemment

signalés, qui ne sont pas de nature respiratoire, sont le mal de tête et la sécheresse de la bouche/gorge.

Des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir suite à l'administration de bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation. Des réactions de type allergique, comme une éruption cutanée, un prurit, un œdème angioneurotique de la langue, des lèvres et du visage, de l'urticaire (y compris une urticaire géante), un laryngospasme, un œdème oropharyngé, un bronchospasme et des réactions anaphylactiques, peuvent survenir.

Des étourdissements ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Aperçu

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments anticholinergiques en raison du risque d'effet additif.

La solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation avec agents de conservation (en bouteille multidose de 20 mL) ne doit pas être mélangée à du cromoglycate disodique, car la solution deviendrait trouble en raison de la formation de complexes entre les agents de conservation et le cromoglycate disodique. Si l'état du patient nécessite la prise de cromoglycate disodique, il faut l'administrer avec la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation sans agent de conservation (c.-à-d., en stériles).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

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

Chez l'adulte, la dose unique moyenne d'APO-IPRAVENT (bromure d'ipratropium) en solution va de 250 à 500 mcg de bromure d'ipratropium. La dose recommandée de bromure d'ipratropium chez les enfants âgés de 5 à 12 ans est comprise entre 125 et 250 mcg. Dans la

plupart des cas, il n'est pas nécessaire de diluer la dose dans une solution saline stérile sans agents de conservation. Toutefois, le volume d'APO-IPRAVENT est impropre à la nébulisation dès qu'il est inférieur à 2 mL et doit être dilué dans une solution saline ou une autre solution pour nébulisation compatible, jusqu'à obtention d'un volume de remplissage total compris entre 2 et 5 mL (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

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

Le traitement par APO-IPRAVENT en solution peut être répété toutes les quatre à six heures au besoin.

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

La dose d'APO-IPRAVENT en solution pour nébuliseur recommandée dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique est de 500 mcg trois ou quatre fois par jour.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire ayant des propriétés anticholinergiques (parasympatholytiques). Lors d'études non cliniques, 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 des muscles lisses des bronches. La libération de Ca^{++} est elle-même influencée par le système du second messenger composé de l'IP3 (inositol-triphosphate) et du 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.

Il commence à agir dans les 5 à 15 minutes suivant l'inhalation pour atteindre son effet optimal en l'espace d'une ou deux heures. L'effet se maintient pendant environ deux heures de plus avant de diminuer graduellement. Les signes d'une bronchodilatation sont toujours présents huit heures après l'inhalation.

Pharmacodynamie

Aucun signe de toxicité n'a été observé chez l'être humain après inhalation de doses uniques élevées de bromure d'ipratropium. L'administration de 400 mcg de bromure d'ipratropium à 10 sujets en bonne santé n'a entraîné aucun changement quant au pouls, à la tension artérielle, à la pression intraoculaire, à la sécrétion salivaire, à l'accommodation visuelle ou à l'ECG. De même qu'aucun changement n'a été observé pour ce qui est du pouls et de la sécrétion salivaire dans une autre étude menée auprès de 12 volontaires en bonne santé ayant inhalé des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg.

Aucune des études particulières menées auprès de patients asthmatiques atteints de bronchite chronique ayant reçu des doses thérapeutiques normales n'a mis en évidence d'effet anticholinergique général.

Dans une étude, 14 patients ont inhalé du bromure d'ipratropium à raison d'une dose de 40 mcg 4 fois par jour pendant 45 jours, seul ou en association avec une dose orale de fénotérol à raison de 5 mg 4 fois par jour. Aucun changement n'a été observé en ce qui concerne l'acuité visuelle, la pression intraoculaire, la dimension de la pupille ou l'accommodation visuelle. Des études sur la miction menées auprès de 20 patients de sexe masculin n'ont montré aucune différence de débit urinaire, de temps de miction total et de délai avant l'obtention du débit maximum entre les patients recevant le placebo et ceux recevant une dose de 40 mcg de bromure d'ipratropium administrée 3 fois par jour pendant 3 jours.

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

Étude sur la santé pulmonaire (Lung Health Study)

L'étude sur la santé pulmonaire (*Health Lung Study*) est une étude clinique multicentrique 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 bénigne. L'objectif principal ou critère de fin d'essai était le taux d'amélioration et l'amélioration cumulative du VEMS sur une période de 5 ans.

Au total, 5 887 fumeurs (hommes et femmes) âgés de 35 à 60 ans présentant des signes spirométriques de maladie pulmonaire obstructive chronique ont été recrutés. Les participants ont été répartis au hasard dans 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 aérosol-doseur, trois fois par jour ont 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. Le bienfait associé à l'utilisation du bromure d'ipratropium disparaissait à l'arrêt du traitement par le 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 le 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.

Pharmacocinétique

Absorption :

Le bromure d'ipratropium est absorbé rapidement suivant l'inhalation orale d'une dose nominale de 40 mcg 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 générale ne sont pas parallèles. La courbe indiquant la concentration plasmatique en fonction du temps était semblable à celle obtenue 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 qui est par la suite ingérée.

L'administration intraveineuse de 1,0 mg a montré une distribution rapide de la substance dans les divers 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 d'environ 1 000 fois plus faibles que des doses équivalentes administrées par voie orale ou intraveineuse (15 et 0,15 mg respectivement).

L'élimination rénale cumulative (0 - 24 h) de l'ipratropium (molécule mère) est d'environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, inférieure à 1 % d'une dose administrée par voie orale et entre 3 et 13 % d'une dose administrée par inhalation. Selon ces données, la biodisponibilité générale apparente 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 générale.

Distribution :

Les paramètres cinétiques décrivant l'élimination d'ipratropium ont été calculés à partir des taux plasmatiques obtenus après administration intraveineuse. Un déclin biphasique rapide de la concentration plasmatique d'ipratropium a été observé. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{eq}}$) est d'environ 176 L (2,4 L/kg).

Des données non cliniques indiquent que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique ni placentaire.

Biotransformation :

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 partie probablement dans le foie par oxydation.

Élimination :

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien. Dans une étude sur l'équilibre de l'élimination, l'élimination rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris la molécule mère 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 éliminée 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'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, le médicament était éliminé principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse (molécule mère et métabolites) est de 3,6 heures. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

Trente-neuf pour cent de l'ingrédient actif sont éliminés par les reins après une administration intraveineuse, 4,4 % à 13,1 % du principe actif administré par inhalation au moyen d'un aérosol-doseur est éliminé sous forme inchangée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les bouteilles non ouvertes d'APO-IPRAVENT en solution doivent être entreposées à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Après dilution dans une solution stérile

de chlorure de sodium à 0,9 % USP, la solution doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à température ambiante et dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

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

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

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Incompatibilités :

APO-IPRAVENT en solution avec agents de conservation (bouteille multidose de 20 mL) ne doit pas être mélangé à du cromoglycate disodique, car la solution deviendrait trouble en raison de la formation de complexes entre les agents de conservation et le cromoglycate disodique. Si l'état du patient nécessite la prise de cromoglycate disodique, il faut l'administrer avec la solution APO-IPRAVENT sans agent de conservation (en stérules).

Stérules de 2 mL

Les stérules de solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation non ouvertes doivent être entreposés à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C) à l'abri de la chaleur et de la lumière. Au besoin, la solution doit être diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation et utilisée immédiatement. Toute solution restant dans la stérule doit être jetée. Jetez toutes les stérules inutilisées dans les sachets en aluminium ouverts 3 mois après leur ouverture.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Bouteille de 20 mL

APO-IPRAVENT se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (20 mL) contenant du bromure d'ipratropium à 250 mcg/mL (0,025 %) ainsi que du chlorure de benzalkonium (250 mcg/mL) et de l'édétate disodique (500 mcg/mL) comme agents de conservation à pH de 3,4, conditionnée dans une bouteille en verre ambré munie d'un capuchon à vis.

Stérules de 2 mL

250 mcg/mL

APO-IPRAVENT se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique contenant du bromure d'ipratropium à 250 mcg/mL (0,025 %), conditionnée dans une stérule en plastique à usage unique. Chaque stérule contient 500 mcg de bromure d'ipratropium au total. Offert en boîtes de 10 et 20 stérules.

125 mcg/mL

APO-IPRAVENT se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique contenant du bromure d'ipratropium à 125 mcg/mL (0,0125 %), conditionnée dans une stérule en plastique à usage unique. Chaque stérule contient 250 mcg de bromure d'ipratropium au total. Offert en boîtes de 10 et 20 stérules.

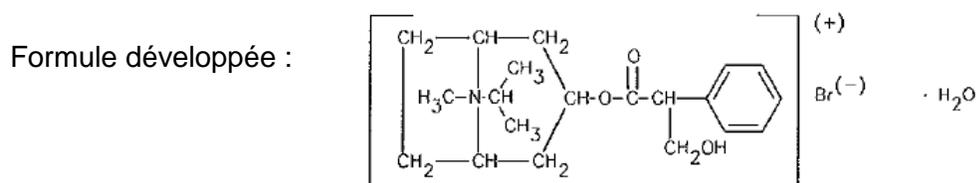
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : bromure d'ipratropium monohydraté

Nom chimique : bromure de (8r)-3 α -hydroxy-8-isopropyl-1 α H, 5 α H-tropanium-(\pm)-tropas



Formule moléculaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 430,4 g/mol

Propriétés physicochimiques : Substance cristalline blanche au goût amer, très soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la liaison ester est rapidement hydrolysée. Le point de fusion s'étend de 229 à 231 °C et la fusion s'accompagne d'une décomposition.

$$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$$

ESSAIS CLINIQUES

Dans plusieurs études contrôlées de 12 semaines menées auprès de patients sujets à des bronchospasmes consécutifs à une maladie pulmonaire obstructive chronique (bronchite chronique ou emphysème), une nette amélioration de la capacité fonctionnelle pulmonaire (augmentation de 15 % ou plus du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] et du débit expiratoire maximum 25 - 75 % [DEM₂₅₋₇₅ %]) a été observée en l'espace de 15 minutes. Cette augmentation a culminé après 1 à 2 heures et persisté pendant 4 à 5 heures chez la plupart des patients (de 25 à 38 % des patients présentaient une augmentation du VEMS et du DEM₂₅₋₇₅ % d'au moins 15 % au bout de sept à huit heures). Il a été montré que l'efficacité de la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation s'était maintenue tout au long de la période de 12 semaines. Une amélioration significative de la capacité vitale forcée (CVF) a également été mise en évidence.

D'autres études contrôlées d'une durée de 12 semaines ont été réalisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution de bromure d'ipratropium pour nébulisation administrée en association avec une solution bronchodilatatrice d'orciprénaline ou de salbutamol,

comparativement à l'innocuité et à l'efficacité de chacun de ces bêta-stimulants en monothérapie.

Le traitement d'association s'est traduit par une nette amélioration du VEMS, de la CVF et du DEM_{25-75} %. Avec le traitement d'association, la durée médiane de l'amélioration de 15 % du VEMS a été de 5 à 7 heures; elle a été de 3 à 4 heures chez les patients ayant reçu un bêta-stimulant en monothérapie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

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

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium en administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués sur plusieurs autres systèmes, appareils ou organes. Chez le chien, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium (d'efficacité équivalente à l'atropine). La dose équivalente efficace d'ipratropium administrée par voie orale était néanmoins 58 fois supérieure. Aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni aucune modification pathologique n'a été enregistrée à l'ECG à des doses inhalées allant jusqu'à 8 mg. Dans une autre étude menée chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses d'ipratropium a suffi pour faire varier la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais il a fallu en administrer 100 inhalations (40 mcg/inhalation) à l'aide d'un aérosol-doseur pour obtenir une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

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

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

Chez la souris, l'administration sous-cutanée de bromure d'ipratropium a inhibé les effets sécrétoires de l'oxitropium, un agoniste cholinergique. Des effets spasmodiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalents sinon supérieurs à ceux de l'atropine ont été observés. Des tests *in vitro* sur le rectum isolé de cobaye ont révélé que le bromure d'ipratropium inhibait l'action spasmodique de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais non le spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques sur des préparations de vessies et d'intestins de chien *in situ*. Les doses intraveineuses de bromure d'ipratropium se sont révélées 500 fois plus puissantes que les doses administrées par voie orale ou intraduodénale.

TOXICOLOGIE

Études de doses uniques

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

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris		i.v.	13,5
Souris	M	i.v.	12,3
Souris	F	i.v.	15,0
Souris		s.c.	322
Souris		s.c.	300
Souris		orale	2 010
Souris		orale	1 038
Rat		i v.	15,8
Rat		s.c.	1 500
Rat		orale	> 4 000
Rat		orale	1 722

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

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

Dans une étude évaluant la toxicité de doses uniques, des solutions de bromure d'ipratropium

à 4 et 8 % ont été administrées en inhalation à des cobayes. Aucun signe de toxicité n'a été observé avec la solution à 4 %. En revanche, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg de bromure d'ipratropium) a entraîné la mort des animaux 5 heures après son administration.

Une étude évaluant la tolérance de doses uniques a été réalisée sur des rats auxquels on a administré du chlorure de benzalkonium (0,025 %) ou du chlorure de benzalkonium (0,025 %) en association avec du bromure d'ipratropium (0,025 %) en inhalation pendant 8 heures. Aucun signe clinique d'intolérance n'a été observé. Les résultats de l'autopsie et les examens histologiques (réalisés 16 heures et 14 jours après l'administration) ont également été négatifs.

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

Une étude sur la tolérance de doses uniques du bromure d'ipratropium administré à raison d'une dose maximale de 160 inhalations (3,2 mg) a été réalisée chez le rat. Aucun animal n'est mort.

Études de doses multiples

Orale :

Une étude de 9 semaines évaluant la toxicité de doses multiples a été réalisée chez le rat. L'administration d'une dose de 10, 100 et 500 mg/kg n'a entraîné aucune manifestation pathologique à l'exception d'une diminution de la prise alimentaire et d'un ralentissement de la croissance liés à la dose administrée.

Des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines), augmentées à 300 mg/kg par la suite, ont été administrées à des chiens dans le cadre d'une autre étude de 4 semaines. Les effets observés après l'administration des doses élevées et intermédiaires sont les suivants : mydriase, inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, inflammation trachéale et oculaire, diminution de la prise alimentaire et perte de poids. Trois chiens sur six sont morts lorsque la dose est passée de 150 mg/kg à 300 mg/kg.

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

Sous-cutanée :

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

Une étude de quatre semaines dans laquelle des chiens ont reçu des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les cinq derniers jours) a été réalisée. Une sécheresse des muqueuses buccale et nasale, une mydriase, une conjunctivite et une kératite associées à la diminution des sécrétions lacrymales ont été observées, de même qu'une diminution de la

prise alimentaire et une perte de poids. Un chien est mort dans le groupe recevant la dose la plus élevée. Des signes de lésions hépatiques ont été constatés chez deux des chiens ayant reçu la forte dose. Un faible poids testiculaire, un phénomène qui n'a pas été observé dans les études ultérieures, a également été constaté.

Inhalation :

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

Dans une autre étude, l'administration de bromure d'ipratropium à des doses de 128, 256 et 384 mcg par rat et par jour pendant 30 jours n'a mis en évidence aucun signe de toxicité, hormis une réaction inflammatoire sans gravité et l'apparition d'une fibrose et d'une hémorragie circonscrites au paramètre chez deux des neuf femelles du groupe ayant reçu les doses élevées. Ce phénomène n'a pas été observé au cours des études ultérieures.

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

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

Orale :

Deux études, l'une de six mois et l'autre d'un an, ont été menées sur des rats ayant reçu des doses de 6, 30 et 150 mg/kg. La dose la plus élevée a été augmentée à 200 mg/kg après 14 semaines. Une diminution de la prise alimentaire et un ralentissement de la croissance ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Dans ce même groupe, des cas de constipation directement liée à la dose et ayant entraîné une coprostase grave et une dilatation des intestins ont été observés. Une hépatite toxique a également été observée chez quelques animaux du groupe ayant reçu la dose la plus élevée.

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

Inhalation :

Une étude de six mois a été menée sur des rats ayant reçu des doses de 128, 256 et 384 mcg par jour. La fréquence des battements ciliaires, la mécanique ventilatoire et la composition gazeuse du sang ont été évaluées. La seule modification observée a été un ralentissement de

la croissance lié à la dose administrée chez les animaux mâles uniquement.

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

Mutagénicité

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

Cancérogénicité

Le bromure d'ipratropium a été évalué séparément pour en déterminer les propriétés néoplasiques dans le cadre de plusieurs études de cancérogénicité. Des études évaluant la carcinogénicité du bromure d'ipratropium ont été réalisées chez la souris (pendant 107 semaines) et chez le rat (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Ces études ont montré que l'administration orale de bromure d'ipratropium n'exerçait aucun effet cancérogène chez des souris et des rats.

Génotoxicité

Le bromure d'ipratropium a fait l'objet de nombreux tests *in vivo* et *in vitro* sur la génotoxicité qui n'ont révélé aucun signe de propriétés mutagènes.

Études sur la reproduction

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

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

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

Une étude sur la fertilité a été menée chez des rats ayant reçu des doses orales de 5, 10 et 500 mg/kg administrées pendant 60 jours avant la gestation et au début de la gestation. Un retard de fertilité a été observé chez 8 des 20 couples ayant reçu la dose de 500 mg/kg. Une

pseudogestation a également été observée chez 5 des 20 femelles ayant reçu la dose de 500 mg/kg. Le taux de conception s'est en outre trouvé réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé.

Outre ces observations, les études menées avec le bromure d'ipratropium n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans l'intervalle de doses maternotoxiques. Le bromure d'ipratropium n'a pas influencé la fertilité de rats mâles ou femelles à des doses orales pouvant atteindre 50 mg/kg (environ 3 400 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en mg/m²).

RÉFÉRENCES

- 1) Beasley GRW, Ratterty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (ATROVENT) nebuliser solutions. *Br Med J.* 1987;294:1197-1198.
- 2) Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985;107:605-608.
- 3) Brown I.G., Chan CS, Kelly CA, *et al.* Assessment of the Clinical Usefulness of Nebulised Ipratropium Bromide in Patients with Chronic Airflow Limitation. *Thorax.* 1984; 39:4:272-276.
- 4) Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest.* 1985;88:24-29.
- 5) Chan CS, Brown IG, Kelly GA, Dent AG, Zimmerman PV. Bronchodilator responses to nebulized ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17:103-105
- 6) Chan-Yeung M. The effect of Sch 1000 and disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. *Chest.* 1977;71:320-323.
- 7) Cockcroft DW, Ruffin RE, Hargreave FE. Effect of Sch 1000 in allergen-induced asthma, *Clin Allergy.* 1978;8:361-372.
- 8) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Protective effect of drugs on histamine-induced asthma. *Thorax.* 1977;32:429-437.
- 9) Davis A, Vickerson F, Worsley G, Mindorff G, Kazim F, Levison H. Determination of the dose response relationship for nebulized ipratropium in asthmatic children. *J Pediatr.* 1984;105:1002-1005.
- 10) Douglas NJ, Davidson I, Sudlow MF, Flenley DC. Bronchodilation and the site of airway resistance in severe chronic bronchitis. *Thorax.* 1979;34:51-56.
- 11) Anonymous. Ipratropium (ATROVENT) for airway obstruction. *Drug Ther Bull.* 1980;18:59.
- 12) Engelhardt A. Pharmacology and toxicology of ATROVENT. *Scand J Respir Dis.* 1979;60 (suppl. 103):110-115
- 13) Ensing K, Zeeuw RA de, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 36(2):189-194.
- 14) Ensinger HA, Wahl D, Brantl V. Radioreceptor assay for determination of the antimuscarinic drug ipratropium bromide in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 33, 459-462 (1987).
- 15) Jenkins CR, Chow GM, Fisher BL, Martin GE. Comparison of ipratropium bromide and salbutamol by aerosolized solution. *Aust NZ J Med.* 1981;11:513-516.
- 16) Lenney W, Evans NAP. Nebulized salbutamol and ipratropium bromide in asthmatic children. *Br J Dis Chest.* 1986;80:59-65.

- 17) McIntosh D. A comparison between fenoterol/ipratropium bromide combinations and salbutamol administered as nebulizer solutions assessing dose-response and duration of action. *Pharmatherapeutica*. 1986;4:416-421.
- 18) Molkenboer JFWM, Lardenoye JG. The effect of ATROVENT in micturition function, double-blind cross-over study. *Scand J Respir Dis*. 1979; 60 (suppl. 103):154-158.
- 19) Pavia, Bateman JRM, Sheahan NF, Clarke SW. Effect of ipratropium bromide on mucociliary clearance and pulmonary function in reversible airways obstruction. *Thorax*. 1979;34:501-507.
- 20) Ipratropium bromide. In: Martindale: the complete drug reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press, 787 (2005).
- 21) Rebeck AS, Abboud R, Pare PD *et al*. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med*. 1987;82:59-64.
- 22) Rominger KL. Chemistry and pharmacokinetics of ipratropium bromide. *Scand J Respir Dis*. 1979;60 (suppl. 103):116-126.
- 23) Ruffin RE, Cockcroft DW, Hargreave FE. A comparison of the protective effect of fenoterol and Sch 1000 on allergen-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61:42-47.
- 24) Ruffin RE, Wolff RD, Dolovich MB, Rossman CM, Fitzgerald MB, Newhouse MT. Aerosol therapy with Sch 1000: Short-term mucociliary clearance in normal and bronchitic subjects and toxicology in normal subjects. *Chest*. 1978;73:501-506.
- 25) Sackner MA, Friedman M, Silva G, Fernandez R. The pulmonary hemodynamic effects of aerosols of isoproterenol and ipratropium in normal subjects and patients with reversible airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116:1013-1022.
- 26) Ward MJ, Macfarlane JH, Davies D. A place for ipratropium bromide in the treatment of severe asthma. *Br J Dis Chest*. 1985;79:374-378.
- 27) Ward MJ, Fentem PH, Roderick-Smith WH, Davies D. Ipratropium bromide in acute asthma. *Br Med J*. 1981;282:598-600.
- 28) Proceedings from the Canadian Bronchitis Symposium, du 18 au 19 février 1994. Recommendations on the Management of Chronic Bronchitis. *CMAJ*. suppl. 15 novembre 1994; vol. 151 (10).
- 29) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP *et al*. Effects of Smoking Intervention and the use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA*. 16 novembre 1994, vol. 272 (19):1471-1556.
- 30) Monographie d'Atrovent® (bromure d'ipratropium) en solution pour inhalation. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Date de révision : 16 mai 2006.
- 31) Monographie de Combivent®, Bromure d'ipratropium (monohydraté) et salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) en solution pour nébulisation. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Date de révision : 25 novembre 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

☑ APO-IPRAVENT

**Bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation
(bouteille de 20 mL)**

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre APO-IPRAVENT et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-IPRAVENT.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi ce médicament est-il utilisé?

APO-IPRAVENT est utilisé pour soulager la respiration sifflante et l'essoufflement causés par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème). Dans le traitement de l'asthme, APO-IPRAVENT doit être utilisé en association avec d'autres bronchodilatateurs. APO-IPRAVENT contient 250 mcg/mL (0,025 %) de bromure d'ipratropium et des agents de conservation (chlorure de benzalkonium et édétate disodique [éthylènediaminetétraacétate de disodium]).

Comment ce médicament agit-il?

APO-IPRAVENT appartient à une famille de médicaments appelés « bronchodilatateurs » qui facilitent la respiration en ouvrant les voies respiratoires rétrécies.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Les patients qui sont allergiques au bromure d'ipratropium, aux dérivés de l'atropine ou à tout composant du médicament ne devraient pas utiliser APO-IPRAVENT.

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

Ingrédient médicinal :

bromure d'ipratropium.

Ingrédients non médicinaux :

chlorure de benzalkonium (50 % p/v), édétate disodique dihydraté, acide chlorhydrique, eau purifiée et chlorure de sodium.

Formes posologiques :

solution pour nébulisation; bouteille de 20 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La solution est destinée à l'inhalation seulement. Ne pas l'injecter ni la boire.

Il faut éviter le contact de la bruine nébulisée avec vos yeux; un tel contact pourrait entraîner un état de cécité également appelé glaucome à angle fermé aigu. Cette affection peut se manifester sous forme d'une douleur ou de malaise oculaire, de vision trouble, de halos visuels ou d'images colorées accompagnées d'yeux rouges. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devriez consulter immédiatement un médecin. Les patients atteints de glaucome devraient utiliser des lunettes de natation ou un nébuliseur muni d'un embout buccal afin de prévenir le contact de la solution nébulisée avec les yeux.

AVANT de prendre APO-IPRAVENT, vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- allaitez;
- recevez un traitement pour une affection thyroïdienne ou surrénale;
- recevez un traitement pour une tension artérielle élevée, un angor ou un problème cardiaque;
- êtes atteint de diabète;
- avez une faible concentration de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez les médicaments suivants :
 - dérivés de la xanthine, telle que la théophylline;
 - stéroïdes pour traiter l'asthme;
 - diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'urine);
- avez des problèmes oculaires tels que le glaucome ou une douleur oculaire;
- prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux, ou tout médicament vendu sans ordonnance;
- avez de la difficulté à uriner;
- avez une hypertrophie (élargissement) de la prostate;
- êtes allergique à certains aliments ou médicaments;

- avez des antécédents de convulsions (tremblements incontrôlables ou crises épileptiques);
- êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous avez besoin de plus d'une dose du médicament pour soulager vos symptômes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- le médicament ne parvient pas à soulager vos symptômes aussi efficacement qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur thoracique;
- vous avez de la difficulté à uriner.

APO-IPRAVENT peut causer des étourdissements, 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas mélanger APO-IPRAVENT avec d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec APO-IPRAVENT :

- digitale;
- autres anticholinergiques comme le bromure d'ipratropium, et d'autres bêta₂-agonistes comme le salbutamol;
- bêtabloquants, comme le propranolol;
- dérivés de la xanthine tels que la théophylline;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase tels que l'isocarboxazide;
- antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline;
- épinéphrine;
- certains diurétiques ou « médicaments favorisant l'élimination d'urine », tels que le furosémide et l'hydrochlorothiazide.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

APO-IPRAVENT est destiné uniquement à l'**inhalation** à partir d'un nébuliseur. Il ne doit pas être injecté ni avalé.

Il faut éviter le contact d'APO-IPRAVENT ou de la bruite produite par le nébuliseur avec les yeux.

Vous devez utiliser votre nébuliseur dans une pièce bien ventilée, car d'autres personnes pourraient inspirer les particules de la bruite qui sont libérées dans l'air.

Utilisez APO-IPRAVENT conformément aux directives de votre médecin qui pourrait vouloir surveiller les résultats de vos tests sanguins lors de l'administration du médicament.

APO-IPRAVENT a été prescrit pour traiter votre affection. NE donnez PAS ce médicament à une autre personne. Utilisez toujours APO-IPRAVENT conformément aux directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

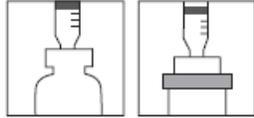
APO-IPRAVENT ne devrait être utilisé qu'avec un nébuliseur en bon état de fonctionnement et entretenu régulièrement ou au moyen d'un respirateur à pression positive intermittente. Avant d'entreprendre le traitement, assurez-vous d'avoir bien compris comment utiliser et nettoyer votre nébuliseur. Il n'est pas nécessaire de diluer le contenu des bouteilles avant la nébulisation.

Consignes d'utilisation :

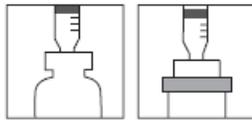
Votre médecin ou votre pharmacien vous expliquera comment préparer la solution APO-IPRAVENT pour nébulisation. Votre médecin ou votre pharmacien vous recommandera peut-être d'utiliser une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour diluer la solution APO-IPRAVENT. Si vous devez diluer APO-IPRAVENT, vous devez le faire juste avant de l'utiliser. Au besoin, les doses peuvent être diluées avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation pour obtenir un volume total de 3 à 5 mL de solution pour nébulisation, et utilisées immédiatement. Jetez toute solution non utilisée. Nébulisez pendant 10 à 15 minutes à un débit gazeux de 6 à 10 L/min. Répétez le traitement toutes les 4 à 6 heures si nécessaire.

- 1) Immédiatement avant d'utiliser le nébuliseur, prélevez la dose prescrite d'APO-IPRAVENT (habituellement de 0,5

à 2 mL [cc]) de la bouteille dans une seringue et introduisez cette dose dans la chambre de nébulisation. Ne laissez pas la dose prescrite dans la seringue en vue de l'utiliser ultérieurement.



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



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



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



- 6) Rangez les bouteilles d'APO-IPRAVENT et de solution de chlorure de solution au réfrigérateur après les avoir refermées,

jusqu'à votre prochaine séance de traitement.

- 7) Suivez les directives des fabricants du nébuliseur et de la pompe à air pour bien nettoyer et entretenir votre matériel. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial dans un état de propreté parfait pour réduire au minimum le risque de contamination microbienne.

Ne mélangez pas APO-IPRAVENT à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée d'APO-IPRAVENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose et ne présentez aucun symptôme, veuillez prendre la prochaine dose régulière comme d'habitude. Si vous oubliez de prendre une dose et présentez des symptômes respiratoires, veuillez prendre la dose omise et reprendre par la suite l'horaire de traitement habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- respiration sifflante après l'inhalation;
- mal de tête, étourdissements;
- nausées (mal de cœur), problèmes digestifs comme la constipation, la diarrhée et les vomissements;
- troubles musculaires tels que crampes, faiblesse, douleur, sensation de faiblesse, tremblements;
- nervosité;
- trouble mental;
- anomalies au niveau du timbre de la voix;
- augmentation de la transpiration;
- bronchite et infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche ou de la gorge, mauvais goût dans la bouche (vous pouvez sucer un bonbon

acidulé ou vous rincer la bouche).

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou la perception de goût désagréable persiste ou si vous souffrez de constipation pendant une période prolongée.

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 une enflure de la langue, des lèvres et du visage, une difficulté soudaine à respirer et une baisse de la tension artérielle.

Si vous avez des questions au sujet d'APO-IPRAVENT ou de votre nébuliseur, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves	Tous les cas	
Peu fréquent	Bronchospasme : Augmentation de la respiration sifflante, de serremments au niveau de la poitrine ou difficulté à respirer, quintes de toux			*
	Essoufflement			*
	Hypotension ou hypertension, changements de la tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère			*
	Éruption cutanée			*

Rare	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, sensation d'étranglement due à l'enflure des muscles entourant les cordes vocales			*
	Battements cardiaques rapides ou irréguliers/ douleur thoracique			*
	Troubles oculaires : apparition ou aggravation d'une pression intra-oculaire, douleur ou inconfort oculaire, vision trouble, halos ou images colorées, ou rougeur des yeux			*
	Rétention urinaire : mictions difficiles, douloureuses ou fréquentes, jet d'urine faible ou goutte à goutte			*
	Douleur, faiblesse ou spasmes musculaires; paralysie			*
	Ischémie myocardique : diminution de l'irrigation sanguine dans le muscle cardiaque causant l'angor (douleur thoracique), essoufflement,			*

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	ou crise cardiaque			
	Angor : douleur à la poitrine			*
	Faible concentration de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise			*

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-IPRAVENT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur le site Web de MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789; ou
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer le présent dépliant ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au : 1-800-667-4708

On peut également se procurer le présent dépliant au : <http://www.apotex.ca/produits>.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 07 février 2017

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

APO-IPRAVENT

Bromure d'ipratropium en solution pour nébulisation (Stérules de 2 mL)

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre APO-IPRAVENT en stérules et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-IPRAVENT. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandezleur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet d'APO-IPRAVENT en stérules.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi ce médicament est-il utilisé?

APO-IPRAVENT est utilisé pour soulager la respiration sifflante et l'essoufflement causés par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème). Dans le traitement de l'asthme, APO-IPRAVENT doit être utilisé en association avec d'autres bronchodilatateurs.

Comment ce médicament agit-il?

APO-IPRAVENT en stérules appartient à une famille de médicaments appelés « bronchodilatateurs » qui facilitent la respiration en ouvrant les voies respiratoires rétrécies.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Les patients qui sont allergiques au bromure d'ipratropium, aux dérivés de l'atropine ou à tout composant du médicament ne devraient pas utiliser APO-IPRAVENT.

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

Ingrédient médicinal :

bromure d'ipratropium

Ingrédients non médicinaux :

acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau

pour injection

Formes posologiques :

solution pour nébulisation; stérules de 2 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La solution est destinée à l'inhalation seulement. Ne pas l'injecter ni la boire.

Il faut éviter le contact de la bruine nébulisée avec vos yeux; un tel contact pourrait entraîner un état de cécité également appelé glaucome à angle fermé aigu. Cette affection peut se manifester sous forme d'une douleur ou de malaise oculaire, de vision trouble, de halos visuels ou d'images colorées accompagnées d'yeux rouges. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devriez consulter immédiatement un médecin. Les patients atteints de glaucome devraient utiliser des lunettes de natation ou un nébuliseur muni d'un embout buccal afin de prévenir le contact de la solution nébulisée avec les yeux.

AVANT de prendre APO-IPRAVENT, vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- allaitez;
- recevez un traitement pour une affection thyroïdienne ou surrénale;
- recevez un traitement pour une tension artérielle élevée, un angor ou un problème cardiaque;
- êtes atteint de diabète;
- avez une faible concentration de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez les médicaments suivants :
 - dérivés de la xanthine comme la théophylline
 - stéroïdes pour traiter l'asthme
 - diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'urine);
- avez des problèmes oculaires tels que le glaucome ou une douleur oculaire;
- prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux, ou tout médicament vendu sans ordonnance;
- avez de la difficulté à uriner;
- avez une hypertrophie (élargissement) de la prostate;
- êtes allergique à certains aliments ou médicaments;
- avez des antécédents de convulsions (tremblements incontrôlables ou crises)

- épileptiques);
- êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous avez besoin de plus d'une dose du médicament pour soulager vos symptômes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- le médicament ne parvient pas à soulager vos symptômes aussi efficacement qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur thoracique;
- vous avez de la difficulté à uriner.

APO-IPRAVENT peut causer des étourdissements, 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas mélanger APO-IPRAVENT avec d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec APO-IPRAVENT :

- digitale;
- autres anticholinergiques comme le bromure d'ipratropium, et d'autres bêta₂-agonistes comme le salbutamol;
- bêtabloquants, comme le propranolol;
- dérivés de la xanthine tels que la théophylline;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase tels que l'isocarboxazide;
- antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline;
- épinéphrine;
- certains diurétiques « médicaments favorisant l'élimination d'urine », tels que le furosémide et l'hydrochlorothiazide.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

APO-IPRAVENT est destiné uniquement à l'**inhalation** à partir d'un nébuliseur. Il ne doit pas être injecté ni avalé.

Il faut éviter le contact d'APO-IPRAVENT ou de la bruine produite par le nébuliseur avec les yeux.

Vous devez utiliser votre nébuliseur dans une pièce bien ventilée, car d'autres personnes pourraient inspirer les particules de la bruine qui sont libérées dans l'air.

Utilisez APO-IPRAVENT conformément aux directives de votre médecin qui pourrait vouloir surveiller les résultats de vos tests sanguins lors de l'administration du médicament.

APO-IPRAVENT a été prescrit pour traiter votre affection. NE donnez PAS ce médicament à une autre personne. Utilisez toujours APO-IPRAVENT conformément aux directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

APO-IPRAVENT ne devrait être utilisé qu'avec un nébuliseur en bon état de fonctionnement et entretenu régulièrement ou au moyen d'un respirateur à pression positive intermittente. Avant d'entreprendre le traitement, assurez-vous d'avoir bien compris comment utiliser et nettoyer votre nébuliseur. Il n'est pas nécessaire de diluer le contenu des bouteilles avant la nébulisation.

Solution APO-IPRAVENT (bromure d'ipratropium)

Stérile de 2 mL

250 mcg/mL

Chaque stérile contient 2 mL de solution APO-IPRAVENT. Chaque millilitre (mL) de solution renferme 250 mcg (0,025 %) de bromure d'ipratropium dans une solution isotonique.

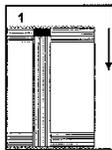
125 mcg/mL

Chaque stérile contient 2 mL de solution APO-IPRAVENT. Chaque millilitre (mL) de solution renferme 125 mcg (0,0125 %) de bromure d'ipratropium dans une solution isotonique.

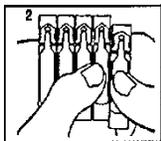
Consignes d'utilisation

Votre médecin ou votre pharmacien vous expliquera comment préparer la solution APO-IPRAVENT pour nébulisation. Votre médecin ou votre pharmacien vous recommandera peut-être d'utiliser une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour diluer la solution APO-IPRAVENT. Si vous devez diluer APO-IPRAVENT, vous devez le faire juste avant de l'utiliser. Au besoin, les doses peuvent être diluées avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation pour obtenir un volume total de 3 à 5 mL de solution pour nébulisation, et utilisées immédiatement. Jetez toute solution non utilisée. Nébulisez pendant 10 à 15 minutes à un débit gazeux de 6 à 10 L/min. Répétez le traitement toutes les 4 à 6 heures si nécessaire.

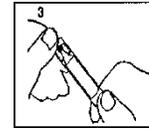
- 1) Le contenu des stérules d'APO-IPRAVENT doit être inhalé au moyen d'un nébuliseur. N'ouvrez pas le sachet en aluminium à moins d'avoir besoin des stérules.
- 2) Pour ouvrir le sachet, relevez la pellicule d'aluminium au centre et tirez vers le bas (**schéma 1**). N'enlevez pas complètement la pellicule du sachet. Retirez les stérules.



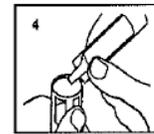
- 3) Pour détacher une stérule d'APO-IPRAVENT, appuyez sur la stérule dans un mouvement vers le bas et l'extérieur tout en tenant bien les autres stérules (**schéma 2**). Notez la date à laquelle le sachet en aluminium a été ouvert pour la première fois à l'aide d'un stylo à bille ordinaire. Remplacez les autres stérules dans le sachet en aluminium et rangez le sachet dans sa boîte cartonnée.



- 4) Pour ouvrir la stérule, tenez bien la tête de celle-ci et tournez la partie inférieure dans un mouvement de torsion (**schéma 3**). Il est important d'utiliser le contenu de la stérule **dès que possible** une fois que celle-ci est ouverte.



- 5) Placez l'ouverture de la stérule dans la chambre de nébulisation du nébuliseur et pressez délicatement (**schéma 4**). Exprimez le contenu de la stérule dans la chambre de nébulisation. Si votre médecin vous a dit de ne pas utiliser tout le contenu d'une stérule, utilisez une seringue pour extraire la dose prescrite. La solution qui reste dans la stérule doit être jetée.



- 6) Si votre médecin vous a dit d'utiliser une autre solution pour inhalation en plus d'APO-IPRAVENT, vous devez également en introduire la quantité prescrite dans la chambre de nébulisation.
- 7) À l'aide d'une seringue, ajoutez la solution de chlorure de sodium à la chambre si votre médecin ou votre pharmacien vous a dit de le faire.
- 8) Agitez doucement la chambre de nébulisation et fixez-la à l'embout buccal ou au masque facial. Raccordez ensuite le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à oxygène et commencez le traitement.
- 9) Respirez calmement et profondément dans le masque ou l'embout buccal jusqu'à ce que la buée disparaisse de la chambre de nébulisation. Pour cela, il faut généralement compter de 10 à 15 minutes. **Il est très important** que le masque facial soit bien ajusté, le cas échéant, pour éviter la projection de microgouttelettes dans les yeux.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

10) Suivez les directives des fabricants du nébuliseur et de la pompe à air pour bien nettoyer et entretenir votre matériel. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial dans un état de propreté parfait pour réduire au minimum le risque de contamination microbienne.

11) Les stériles doivent être entreposées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C), à l'abri de la chaleur et de la lumière. Jetez toutes les stériles inutilisées dans les sachets en aluminium ouverts 3 mois après leur ouverture.

Ne mélangez pas APO-IPRAVENT à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée d'APO-IPRAVENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose et ne présentez aucun symptôme, veuillez prendre la prochaine dose régulière comme d'habitude. Si vous oubliez de prendre une dose et présentez des symptômes respiratoires, veuillez prendre la dose omise et reprendre par la suite l'horaire de traitement habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- respiration sifflante après l'inhalation;
- mal de tête, étourdissements;
- nausées (mal de cœur), problèmes digestifs comme la constipation, la diarrhée et les vomissements;
- troubles musculaires tels que crampes, faiblesse, douleur, sensation de faiblesse, tremblements;
- nervosité;
- trouble mental;
- anomalies au niveau du timbre de la voix;
- augmentation de la transpiration;
- bronchite et infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- irritation de la gorge, toux, sécheresse de

la bouche ou de la gorge, mauvais goût dans la bouche (vous pouvez sucer un bonbon acidulé ou vous rincer la bouche).

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou la perception de goût désagréable persiste ou si vous souffrez de constipation pendant une période prolongée.

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 une enflure de la langue, des lèvres et du visage, une difficulté soudaine à respirer et une baisse de la tension artérielle.

Si vous avez des questions au sujet d'APO-IPRAVENT ou de votre nébuliseur, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Cas graves	Tous les cas		
Peu fréquent	Bronchospasme : Augmentation de la respiration sifflante, de serremets au niveau de la poitrine ou difficulté à respirer, quintes de toux			*
	Essoufflement			*
	Hypotension ou hypertension, changements de la tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère			*
	Éruption cutanée			*
Rare	Réaction allergique : éruption cutanée,			*

urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, sensation d'étranglement due à l'enflure des muscles entourant les cordes vocales			
Battements cardiaques rapides ou irréguliers/ douleur thoracique			*
Troubles oculaires : apparition ou aggravation d'une pression intra-oculaire, douleur oculaire, vision trouble, halos ou images colorées, ou rougeur des yeux			*
Rétention urinaire : mictions difficiles, douloureuses ou fréquentes, jet d'urine faible ou goutte à goutte			*
Douleur, faiblesse ou spasmes musculaires; paralysie			*
Ischémie myocardique : diminution de l'irrigation sanguine dans le muscle cardiaque causant l'angor (douleur thoracique), essoufflement, ou crise cardiaque			*
Angor : douleur à la poitrine			*
Faible concentration de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise			*

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-IPRAVENT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

Les stériles d'APO-IPRAVENT non ouvertes doivent être entreposées à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 25 °C) et protégées de la chaleur et de la lumière. Au besoin, la solution doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation et utilisée immédiatement. Toute solution restant dans la stérile doit être jetée.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc.,
Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 07 février 2017

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur le site Web de MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789; ou
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer le présent dépliant ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer le présent dépliant au : <http://www.apotex.ca/produits>.