

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **IPRAVENT**

Bromure d'ipratropium

0,03 % p/v et à 0,06 % p/v

Solution atomiseur nasal

Anticholinergique topique pour administration nasale

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date de révision :
10 janvier 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 209712

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	3
EFFETS INDÉSIRABLES	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	27

Pr IPRAVENT
Bromure d'ipratropium

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intranasal	Solution de bromure d'ipratropium à 0,03 % p/v et à 0,06 % p/v.	Acide chlorhydrique, EDTA de disodium, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

IPRAVENT (bromure d'ipratropium) à 0,03 % est indiqué pour :

- le soulagement symptomatique de la rhinorrhée associée à la rhinite allergique ou non allergique non saisonnière.

IPRAVENT (bromure d'ipratropium) à 0,06 % est indiqué pour :

- le soulagement symptomatique de la rhinorrhée associée au rhume de cerveau.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au bromure d'ipratropium ou à l'atropine ainsi qu'aux autres ingrédients d'IPRAVENT (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie de produit).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir à la suite de l'administration de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal, comme en font foi les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'érythème, de bronchospasme, d'œdème oropharyngé et d'anaphylaxie.

Les patients souffrant ou susceptibles de souffrir de glaucome à angle fermé, ou ayant une obstruction des voies urinaires préexistante (p. ex, hypertrophie de la prostate ou obstruction du col de la vessie) devraient utiliser IPRAVENT avec prudence.

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

IPRAVENT renferme l'agent de conservation (antimicrobien) chlorure de benzalkonium qui peut irriter la muqueuse nasale.

Complications oculaires

Il faut faire attention de ne pas vaporiser IPRAVENT dans les yeux. Des cas isolés de complications oculaires (c.-à-d. mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome à angle fermé et douleur oculaire) ont été rapportés lorsque le bromure d'ipratropium en aérosol, soit seul ou en association avec un bêta₂-agoniste adrénergique, a été vaporisé dans les yeux.

Une douleur ou une gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou images colorées en association avec des yeux rouges en raison de congestion conjonctivale et cornéenne peuvent être des signes d'un glaucome à angle fermé aigu. En présence de toute combinaison de ces symptômes, un traitement par gouttes myotiques devrait être amorcé et le patient devrait consulter un spécialiste immédiatement.

La bonne technique d'administration d'IPRAVENT doit être enseignée aux patients. Il faut faire attention de ne pas vaporiser la substance aqueuse dans les yeux. Les patients susceptibles de présenter un glaucome devraient être avisés de protéger leurs yeux.

Il faut faire attention de ne pas vaporiser accidentellement la solution nasale dans les yeux.

Populations particulières

Fertilité : Des études précliniques menées avec le bromure d'ipratropium n'ont démontré aucun effet indésirable sur la fertilité (voir la section Toxicologie). Il n'existe aucune donnée clinique quant à l'effet du bromure d'ipratropium sur la fertilité.

Femmes enceintes : L'innocuité de l'administration de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal au cours de la grossesse n'a pas été établie. Avant d'instaurer le traitement à une femme enceinte ou soupçonnée de l'être, le médecin doit évaluer les avantages de l'emploi du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal par rapport aux risques possibles encourus par le fœtus. Des études menées chez les rats, les souris et les lapins n'ont révélé aucun effet tératogène ni embryotoxique.

Femmes qui allaitent : Aucune étude spécifique n'a été effectuée relativement à l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Il convient donc d'évaluer les avantages de l'utilisation du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal, administré durant l'allaitement, par rapport aux effets possibles produits chez le nourrisson.

Enfants : À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuves suffisantes permettant de recommander l'utilisation du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal chez les enfants de moins de 12 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

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'approximation des taux.

Une grande partie des effets indésirables mentionnés peut être attribuée aux propriétés anticholinergiques du bromure d'ipratropium. Comme c'est le cas avec tout traitement par inhalation, le bromure d'ipratropium peut causer des symptômes d'irritation localisée. Les effets indésirables du médicament sont tirés de données obtenues au cours des essais cliniques et dans le cadre de la surveillance après commercialisation du produit.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques étaient l'épistaxis, la sécheresse nasale, le mal de tête, une irritation nasale et une irritation de la gorge.

Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %

Les renseignements sur les effets indésirables du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % observés chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière proviennent de cinq essais cliniques multicentriques, contrôlés par placebo, menés auprès de 854 patients (454 patients recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal et 400 patients recevant un placebo), et d'une étude de suivi ouverte d'une durée d'un an. Dans trois des essais contrôlés par placebo, les patients ont reçu le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal, à raison de 42 mcg par narine, ou un placebo, trois fois par jour pendant huit semaines. Dans les deux autres essais contrôlés par placebo, le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal, à raison de 21 ou 42 mcg par narine, a été administré aux patients deux ou trois fois par jour pendant quatre semaines. Des 285 patients qui ont participé à l'étude de suivi ouverte, 232 d'entre eux ont été traités pendant 3 mois, 200 pendant 6 mois et 159 pendant un an. La majorité (> 86 %) des patients traités pendant un an ont reçu une dose d'entretien de 42 mcg par narine deux ou trois fois par jour de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal.

Les réactions indésirables signalées par les patients qui ont reçu une dose de 42 mcg par narine de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % ou un placebo deux ou trois fois par jour, dont la fréquence chez le groupe recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal était de 2 % ou plus et dépassait celle du groupe recevant le placebo, sont les suivants :

Tableau 1 : Pourcentage de patients ayant signalé des réactions†

	Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % n = 356 (%)		Vaporisateur placebo n = 347 (%)	
	Fréquence %	Arrêt %	Fréquence %	Arrêt %
Céphalée	9,8	0,6	9,2	0
Infection des voies aériennes supérieures	9,8	1,4	7,2	1,4
Épistaxis	9,0	0,3	4,6	0,3
Rhinite*				
Sécheresse nasale	5,1	0	0,9	0,3
Irritation nasale ¹	2,0	0	1,7	0,6
Autres symptômes nasaux ²	3,1	1,1	1,7	0,3
Pharyngite	8,1	0,3	4,6	0
Nausées	2,2	0,3	0,9	0

¹ L'irritation nasale comprend la sensation de picotement ou de brûlure dans le nez, l'irritation nasale et la rhinite ulcéralive.

² Les autres symptômes nasaux comprennent la congestion nasale, la rhinorrhée accrue, la rhinite accrue, l'écoulement dans l'arrière-nez, les éternuements, les polypes nasaux et l'œdème nasal.

† Ce tableau ne comprend que les réactions indésirables dont la fréquence chez le groupe recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal était de 2 % ou plus et dépassait celle du groupe recevant le placebo.

* Toutes les réactions inscrites au tableau reprennent les termes utilisés par l'OMS; la rhinite a été présentée en termes descriptifs en guise de clarification.

Les réactions indésirables signalées étaient généralement légères à modérées et transitoires dans les cinq essais cliniques contrôlés par placebo et ont entraîné l'arrêt du traitement chez 5,3 % des patients recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % et chez 5,3 % des patients recevant le placebo. Aucun effet de rebond sur les symptômes nasaux n'a été signalé (c.-à-d. une augmentation cliniquement significative de la rhinorrhée, de l'écoulement dans l'arrière-nez, des éternuements et de la congestion nasale par rapport au début de l'étude) suite à l'arrêt du traitement à double insu au cours de ces essais. Aucune réaction indésirable grave ou anticholinergique liée au médicament n'a été rapportée (à l'exception de la xérostomie rapportée chez 1 et 0,5 % des patients recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal et le placebo, respectivement) au cours des essais contrôlés par placebo ou de l'étude de suivi ouverte d'un an sur le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %.

Des événements et des réactions indésirables nasales ont été signalés par 84 (29,5 %) des 285 patients participant à l'étude de suivi ouverte d'un an. Les fréquences des réactions indésirables nasales les plus souvent signalées étaient les suivantes : congestion nasale (1,4 %), sécheresse nasale (9,5 %), et épistaxis (4,2 %).

Associées ou non au médicament, la sécheresse nasale et l'épistaxis sont survenues chez 45 patients. Ces réactions se sont dissipées avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose chez 40 de ces patients (89 %). Le traitement a dû être interrompu chez 5 patients (11 %).

Les réactions indésirables observées chez moins de 2 % des patients souffrant de rhinite non saisonnière et recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % au cours des cinq essais cliniques multicentriques contrôlés par placebo et d'une étude de suivi ouverte d'un an étaient les suivantes : éruption cutanée, urticaire et conjonctivite.

Des événements indésirables observés chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière et recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % au cours des cinq essais cliniques multicentriques contrôlés par placebo et des études de suivi ouvertes d'un an étaient les suivantes : paresthésie, fatigue, étourdissements, insomnie, dysphonie, migraine, vertige, furonculose, œdème généralisé, diarrhée, douleur abdominale, altération du goût, et xérophtalmie.

Des cas isolés d'événements oculaires tels que mydriase, pression intra-oculaire accrue, glaucome et douleurs oculaires ont été rapportés suite à la vaporisation de bromure d'ipratropium en aérosol dans les yeux. Ces événements oculaires n'ont pas été signalés avec l'emploi du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal.

Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 %

Les renseignements sur les effets indésirables du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % observés chez les patients souffrant d'un rhume de cerveau provenaient de deux essais cliniques multicentriques contrôlés par placebo menés auprès de 1 276 patients (195 patients ont reçu le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %, 352 patients ont reçu le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 %, 189 patients ont reçu le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,12 %, 351 patients ont reçu un placebo et 189 patients n'ont reçu aucun traitement). Les réactions indésirables signalées par les patients recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % administré trois à quatre fois par jour, dont la fréquence chez le groupe recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal était de 1 % ou plus et dépassait celle du groupe recevant le placebo, figurent dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant signalé des réactions¹

	Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % n = 352 (%)	Placebo n = 351 (%)
Épistaxis ou saignement de nez	5,4	1,4
Sécheresse nasale	4,8	2,8
Mucus nasal teinté de sang	2,8	0,9
Bouche et gorge sèches	1,4	0,3
Congestion nasale	1,1	0,0
¹ Ce tableau ne comprend que les réactions indésirables dont la fréquence chez le groupe recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal était de 1 % ou plus et dépassait celle du groupe recevant le placebo.		

Les réactions indésirables rapportées chez moins de 1 % des patients souffrant d'un rhume de cerveau et recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % au cours de deux essais cliniques multicentriques, contrôlés par placebo, étaient les suivantes : tachycardie, conjonctivite et vision anormale.

Les événements indésirables observés dans la même population étaient les suivants : paresthésie, étourdissements, dysphonie, altération du goût.

Le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % a été bien toléré par les patients et la réaction indésirable la plus fréquemment signalée s'est avérée locale et bénigne. La majorité des réactions indésirables étaient bénignes à modérées. Aucune réaction grave ou nécessitant l'hospitalisation du patient n'a été observée. Aucun patient traité par le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % n'a été retiré de l'étude en raison d'une réaction indésirable. Aucun effet de rebond sur les symptômes nasaux n'a été observé. Des cas isolés d'événements oculaires tels que mydriase, pression intra-oculaire accrue, glaucome et douleurs oculaires ont été rapportés suite à la vaporisation de bromure d'ipratropium en aérosol dans les yeux.

Ces événements oculaires n'ont pas été signalés avec l'emploi du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le bromure d'ipratropium tirés de données sur l'innocuité obtenues à l'échelle mondiale, y compris des données provenant de la pharmacovigilance, de rapports spontanés, de rapports publiés, sont énumérés ci-dessous par système, appareil ou organe.

Troubles du système immunitaire :

réaction anaphylactique;
hypersensibilité;
œdème de Quincke.

Troubles du système nerveux :

mal de tête;
étourdissements.

Troubles de l'œil :

trouble de l'accommodation visuelle;
mydriase;
augmentation de la pression intra-oculaire;
glaucome;
douleur oculaire;
vision trouble;
halos;
hyperémie conjonctivale;
œdème cornéen.

Troubles cardiaques :

tachycardie supraventriculaire;
fibrillation auriculaire;
augmentation de la fréquence cardiaque;
palpitations.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Épistaxis;
sécheresse nasale;
irritation de la gorge;
irritation nasale;
sécheresse de la gorge;
bronchospasme;
laryngospasme;
œdème pharyngé.

Troubles gastro-intestinaux :

sécheresse de la bouche;
nausée;
trouble de la motilité gastro-intestinale;

œdème de la bouche;
stomatite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

éruption cutanée;
prurit;
urticaire.

Troubles rénaux et urinaires :

rétention urinaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

L'absorption du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal dans la circulation générale est minime. Néanmoins, chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments anticholinergiques, y compris des aérosols pour inhalation orale contenant du bromure d'ipratropium, IPRAVENT devrait être administré avec prudence, étant donné les effets additifs possibles.

Bien qu'aucune des études ouvertes de longue durée menées jusqu'à présent n'ait démontré d'interaction médicamenteuse, le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal devrait être utilisé avec prudence chez les patients utilisant de façon concomitante des stéroïdes intranasaux en raison des effets secondaires locaux possibles (p. ex. épistaxis, etc.). En présence d'épistaxis, les patients devraient consulter leur médecin et une réduction de la dose ou de la fréquence d'administration du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal ou du stéroïde nasal devrait être envisagée.

Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %

Rien n'indique que l'administration concomitante de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal avec d'autres médicaments couramment prescrits pour traiter la rhinite non saisonnière, comme des antihistaminiques, des décongestionnants ou des stéroïdes nasaux, augmente la fréquence d'effets secondaires.

Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 %

Rien n'indique que l'administration concomitante de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal avec d'autres médicaments couramment prescrits pour traiter le rhume de cerveau, comme des décongestionnants, augmente la fréquence d'effets secondaires.

Interactions avec le mode de vie

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude n'a évalué les effets du médicament sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients devraient être avisés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, un trouble de l'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on conduit une voiture ou lorsqu'on fait fonctionner des machines. Si les patients ressentent les effets secondaires susmentionnés, ils

devraient éviter d'accomplir des tâches possiblement dangereuses, comme conduire une voiture ou utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose d'IPRAVENT (bromure d'ipratropium) à 0,03 % recommandée pour le soulagement symptomatique de la rhinorrhée associée à la rhinite allergique ou non allergique non saisonnière est de deux vaporisations (42 mcg) par narine deux à trois fois par jour (dose totale de 168 à 252 mcg/jour). La dose optimale varie d'un patient à l'autre.

La dose recommandée d'IPRAVENT à 0,06 % est de deux vaporisations (84 mcg) par narine trois à quatre fois par jour (dose totale de 504 à 672 mcg/jour) pour le soulagement symptomatique de la rhinorrhée associée au rhume de cerveau. Le traitement du rhume de cerveau n'a été étudié que pour une durée de quatre jours. L'innocuité et l'efficacité du traitement au-delà de quatre jours n'ont pas été établies, mais aucun effet secondaire n'a été observé chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière recevant un traitement prolongé.

Non recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Administration

IPRAVENT doit être administré par aérosol nasal.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdoseage médicamenteux soupçonnée, communiquezr avec le centre antipoison de votre régions régional.

Un surdosage aigu par administration intranasale est peu probable puisque le bromure d'ipratropium n'est pas bien absorbé dans la circulation générale après une administration intranasale ou orale. Une manifestation générale mineure produite par l'action anticholinergique du médicament, comme la sécheresse de la bouche, des troubles d'accommodation visuelle et une augmentation de la fréquence cardiaque, peut survenir.

Si des signes de toxicité anticholinergique grave se manifestaient, l'emploi d'inhibiteurs de la cholinestérase devrait être envisagé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bromure d'ipratropium, ammonium quaternaire dérivé de l'atropine, est un médicament anticholinergique.

Le bromure d'ipratropium administré par voie nasale a une action inhibitrice parasymphatique localisée qui réduit l'hypersécrétion aqueuse provenant des glandes muqueuses du nez.

L'administration de bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol nasal n'a pas eu d'effet marqué sur l'odorat, la clairance mucociliaire, la fréquence des battements ciliaires ou la capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air.

Deux études de provocation nasale menées auprès de patients souffrant de rhinite non saisonnière (n = 44) portant sur le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal ont démontré une inhibition accrue, en fonction de la dose administrée, de la sécrétion nasale provoquée par la méthacholine et un début d'action dans les 15 premières minutes. La durée d'action du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal était également fonction de la dose administrée.

Lors d'une étude de 8 semaines menée auprès d'adultes souffrant de rhinite allergique, des doses pouvant atteindre 168 mcg/narine administrées deux fois par jour ont été bien tolérées et efficaces, avec un début d'action plus rapide.

Le bromure d'ipratropium n'est pas rapidement absorbé dans la circulation générale par la muqueuse nasale comme l'ont démontré les taux sanguins et l'excrétion rénale mesurés lors des études portant sur le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03, 0,06 et 0,12 %. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique est inférieure à deux heures après l'administration i.v. de bromure d'ipratropium. La fixation aux protéines sériques est inférieure à 20 %. Au cours d'études pharmacocinétiques contrôlées par placebo menées auprès de 17 sujets volontaires, les concentrations de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03, 0,06 et 0,12 % présentaient une cinétique linéaire jusqu'à une dose totale de 336 mcg. Dans le cadre d'une étude clinique, il a été démontré que la vitesse d'absorption de l'ipratropium était accélérée chez un nombre limité de patients souffrant de rhinite non saisonnière (n = 4) utilisant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % de façon chronique comparativement aux patients bien portants (comparaison croisée). Cela est probablement dû à une muqueuse nasale enflammée et, par conséquent, plus perméable. Cependant, le degré d'absorption s'est avéré le même pour les patients et pour les volontaires sains. Étant donné qu'aucune augmentation de la fréquence d'événements indésirables généraux n'a été observée, l'importance clinique de cette vitesse d'absorption accrue n'est pas connue.

Des études menées chez des rats ont démontré que le bromure d'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Au cours d'études pharmacocinétiques (n = 17) croisées, à double insu, à dose unique et contrôlées par placebo, le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03, 0,06 et 0,12 % (dose nasale totale de 84, 168 et 336 mcg, respectivement) n'a pas affecté significativement le diamètre des pupilles ni entraîné d'effets physiologiques anticholinergiques généraux (c.-à-d. fluctuations de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique ou diastolique) ou d'événements indésirables (c.-à-d. xérostomie, vision trouble, constipation, miction difficile, etc.)

Pharmacodynamie

Provocation à la méthacholine : Il a été prouvé que l'application topique de méthacholine sur la muqueuse nasale, en milieu clinique contrôlé, peut servir de test simple et reproductible pour mesurer la réactivité nasale. Cinq études pharmacodynamiques sur le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal ont été effectuées en utilisant le test à la méthacholine. Ces études ont servi à déterminer si le bromure d'ipratropium, antagoniste spécifique de la méthacholine, pouvait réduire considérablement les sécrétions nasales chez les sujets bien portants et les patients souffrant de rhinite. Les résultats de ces études indiquent que l'administration intranasale de

bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol réduit efficacement l'hypersécrétion après la provocation à la méthacholine chez les sujets bien portants et les patients allergiques ou non. Aucun changement important du nombre d'éternuements ni de la congestion nasale n'a été observé. Aucun effet secondaire local ni général n'a été rapporté.

Ces résultats ont été corroborés par un test de provocation à la méthacholine et au bromure d'ipratropium (solution aqueuse) en vaporisateur nasal à 0,03 % et 0,12 % (42 et 168 mcg/narine, respectivement) chez des patients souffrant de rhinite non saisonnière. On a observé une inhibition de l'hypersécrétion nasale provoquée par la méthacholine en fonction de la dose administrée, avec un début d'action dans les 15 premières minutes. La durée d'action s'est avérée également fonction de la dose administrée. La dose la plus faible n'est plus efficace après 3 heures, alors que la dose la plus élevée est efficace pendant un maximum de 6 heures. Une durée d'action beaucoup plus longue (un maximum de 12 heures) a été observée au cours d'études contrôlées par placebo visant à évaluer l'efficacité du médicament chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière.

Études sur la tolérance : La première étude sur la tolérance, étude à répartition aléatoire, à double insu, avec permutation de trois groupes de sujets, examinait les effets de fortes doses uniques de bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol en administration nasale chez des sujets bien portants. Les sujets recevaient une dose unique de 200 ou 400 mcg (l'équivalent de 10 ou 20 vaporisations au total) de bromure d'ipratropium ou de placebo à des jours différents. Dix symptômes subjectifs (malaise général, palpitations, bouffées de chaleur, soif, trouble de la parole, vision trouble, sécheresse du nez et de la bouche, céphalée) ont été évalués selon une échelle visuelle analogue.

Les mesures objectives (tension artérielle, fréquence du pouls, distance la plus rapprochée pour lire et quantité de salive produite en trois minutes) n'ont pas révélé de changements importants. Aucune différence statistiquement significative entre les paramètres subjectifs n'a été notée dans les trois groupes de traitement. La deuxième étude sur la tolérance a été effectuée pour évaluer les effets de l'administration de doses uniques et répétées de bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol sur la muqueuse nasale. Douze sujets masculins bien portants ont participé à l'étude. Sept sujets ont reçu une dose unique d'ipratropium comme suit :

- 2 sujets - 40 mcg/narine;
- 2 sujets - 80 mcg/narine;
- 3 sujets - 160 mcg/narine.

Cinq sujets ont reçu des doses multiples :

- 2 sujets - 40 mcg/narine 4 f.p.j. pendant 7 jours (dose quotidienne totale de 320 mcg);
- 3 sujets - 80 mcg/narine 4 f.p.j. pendant 7 jours (dose quotidienne totale de 640 mcg).

Aucun changement important n'a été observé à l'examen physique suivant l'administration de doses uniques ou répétées. Les valeurs obtenues aux épreuves de laboratoire n'ont pas dépassé les limites de la normale, à l'exception d'un sujet dont le nombre de globules blancs était supérieur à la normale un jour après l'administration du médicament. Comme ce sujet a reçu la plus faible dose (80 mcg) et que ce changement n'a pas été observé chez les autres sujets ayant reçu de plus fortes doses, le changement ne peut être attribuable au médicament.

Il n'y a pas eu de changements observables dans la muqueuse nasale ni dans les sécrétions nasales. Un sujet ayant reçu des doses répétées (40 mcg/narine) a eu le nez bouché et un autre du même groupe a souffert de sécheresse nasale. Deux sujets ayant reçu une dose unique de 40 mcg par narine ont eu le nez bouché.

Une troisième étude sur la tolérance a été effectuée pour suivre de près les changements dans la structure et la fonction du nez au cours d'un traitement par le bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol administré par voie intranasale durant un an. Des biopsies, des études au microscope et des mesures de la motilité ciliaire ont été faites à des intervalles de 6 mois (0, 6 et 12 mois). Les tests servant à déterminer les seuils de l'olfaction ont été effectués à 0, 3, 6, 9 et 12 mois. Les prélèvements biopsiques ont servi à déterminer si l'histologie de la couche muqueuse ou l'épaisseur de la membrane basale pouvaient changer après une utilisation prolongée de bromure d'ipratropium. Quoiqu'il n'y ait aucune donnée de référence sur la normalité dans ce domaine, on a présumé que tout traumatisme important pouvait être évalué en étudiant les prélèvements biopsiques du nez. La motilité ciliaire a été mesurée en utilisant un échantillon de muqueuse obtenue par grattage. L'échantillon a été placé sous microscope classique et la motilité ciliaire a été enregistrée au ralenti sur bande vidéo.

Vingt patients et sept témoins en bonne santé (trois témoins pour les biopsies) ont été admis à l'étude. Douze patients y ont participé pendant un an. Aucun n'a dû abandonner l'étude à cause d'effets secondaires. Les patients devaient prendre 40 mcg par narine, 4 fois par jour au début de l'étude. Par la suite, ils ont pu modifier la dose de médicament au besoin.

Pour la plupart des paramètres (c.-à-d. infiltration de leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, oncocytes, margination de leucocytes, cellules mononucléaires), entre 50 et 100 % des résultats des biopsies sont demeurés les mêmes. On a remarqué une diminution de l'œdème et de la dilatation vasculaire entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale. Les comparaisons de l'épaisseur minimale de la membrane basale (0 comparé à 6 et 12 mois) n'étaient pas significativement différentes. Il y a eu une réduction significative de l'épaisseur maximale à 6 et à 12 mois par rapport à la valeur initiale. Toutefois, selon les données de contrôle obtenues en laboratoire, l'épaisseur de la membrane basale chez les patients participant à l'étude demeurait dans les limites de la normale à n'importe quel point d'évaluation.

On n'a observé aucun changement important de la structure ou de la fonction des cils nasaux ni de l'odorat.

Effets particuliers : Des études *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées pour évaluer l'effet de l'utilisation intranasale du bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol sur la clairance mucociliaire chez les sujets bien portants.

In vivo : Douze sujets bien portants ont participé à une étude à répartition aléatoire, à double insu et avec permutation utilisant le test à la saccharine pour mesurer la clairance mucociliaire. Le temps de clairance mucociliaire du nez a été mesuré par le temps de transport de la saccharine, 15 minutes après chaque administration de 80 mcg de bromure d'ipratropium ou de placebo. Durant le test, une granule de 5 mcg de saccharine a été placée environ à un centimètre dans la narine et on a noté le temps écoulé jusqu'à ce que les sujets ressentent un goût sucré. La valeur initiale du temps de transport de la saccharine a été déterminée avant l'administration du médicament le premier jour. On a administré à chaque sujet le médicament actif et le placebo deux fois, à 48 heures d'intervalle entre chaque test.

Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives au test à la saccharine entre le temps de clairance initial et le temps de clairance après l'administration du bromure d'ipratropium ou du placebo. Aucun effet secondaire local ni général n'a été rapporté.

In vitro : Une étude a été effectuée pour examiner l'effet du bromure d'ipratropium sur la fréquence des battements ciliaires de la muqueuse nasale. Des échantillons du cornet nasal inférieur de neuf sujets bien portants ont été prélevés avec une brosse bronchoscopique, après un nettoyage soigneux du nez. Les cellules viables ont été perfusées avec des solutions de bromure d'ipratropium dont la concentration variait de 0 à 0,0001 mg/mL.

Avant la perfusion, la fréquence moyenne initiale des battements ciliaires était de $10,8 \pm 1$ Hz. Il n'y a pas eu de changement important dans la fréquence des battements entre les prélèvements, qu'ils aient été perfusés ou non avec le bromure d'ipratropium.

Capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air

L'effet du bromure d'ipratropium administré par voie intranasale sous forme d'aérosol sur la capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air a été évalué dans une étude menée auprès de 16 sujets bien portants et de 9 patients souffrant de rhinite vasomotrice.

Chaque sujet a été évalué durant 10 minutes avant l'administration de 60 mcg de bromure d'ipratropium dans une narine et 15 à 30 minutes après l'administration de la même dose. Ils ont été évalués deux fois sur deux jours différents. À chaque évaluation, on a calculé l'enthalpie (en kJ) et la quantité d'eau perdue (en g) durant 10 minutes.

Il n'y a pas eu de différences considérables entre les résultats obtenus avant et après le traitement par le bromure d'ipratropium chez les sujets bien portants ou chez les patients souffrant de rhinite vasomotrice. On en a conclu que l'ipratropium n'avait pas d'effet sur la capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air chez les patients souffrant de rhinite vasomotrice ni chez les sujets volontaires bien portants, dans le cadre d'un traitement de courte durée.

Pharmacocinétique

Absorption : Le bromure d'ipratropium est une amine quaternaire rapidement absorbée dans la muqueuse nasale, mais dans une faible proportion. Chez des volontaires sains, moins de 10 % de la dose administrée par voie nasale était éliminée sous forme inchangée dans l'urine 24 heures plus tard.

L'absorption générale de l'ipratropium dans la muqueuse nasale enflammée n'a pas été modifiée par un rhume provoqué de façon expérimentale, si l'on se fie à l'élimination rénale de l'ipratropium pendant 24 heures. Après l'administration d'une dose unique ou de quatre doses quotidiennes, une proportion de 6 à 8 % d'ipratropium était éliminée sous forme inchangée chez des volontaires sains ainsi que chez des volontaires infectés. Par suite d'une administration chronique chez des patients souffrant de rhinite, la quantité d'ipratropium inchangé éliminé dans l'urine pendant 24 heures à l'équilibre correspondait à 4 à 6 % de la dose. Si l'on considère la valeur de 50 % de la dose éliminée dans l'urine par suite d'une administration intraveineuse conformément à la documentation médicale, la biodisponibilité estimée de l'ipratropium après l'administration nasale est inférieure à 20 %.

La courbe indiquant la concentration plasmatique en fonction du temps a été similaire à celle obtenue à la suite de l'administration par voie orale. Cette analogie semble refléter la forte portion de la dose inhalée qui se dépose sur la muqueuse du pharynx et qui est par la suite ingérée.

Distribution : Les paramètres cinétiques relatifs à la distribution de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques suivant l'administration i.v. du médicament.

On a observé un déclin biphasique rapide de la concentration plasmatique du médicament. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{Deq}) est d'environ 176 L (2,4 L/kg). Le médicament ne se lie que faiblement (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'amine quaternaire de l'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La demi-vie de la phase d'élimination terminale était d'environ 1,6 heure.

Biotransformation : La clairance totale de l'ipratropium est de 2,3 L/minute et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Après une administration intraveineuse, environ 60 % de la dose est métabolisée, la majeure partie probablement dans le foie par oxydation.

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien.

Excrétion : Lors d'une étude sur l'équilibre de l'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (y compris le composé initial et tous les métabolites) était de 72,1 % après une administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration orale et de 3,2 % après l'inhalation. La portion totale de radioactivité éliminée par les fèces était de 6,3 % après une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration orale et de 69,4 % après l'inhalation. Par conséquent, la radioactivité liée au médicament est principalement éliminée par voie rénale. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inactifs.

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique à double insu contrôlée par placebo menée auprès de 40 sujets volontaires avant et après leur infection au rhinovirus 39 humain, le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % (n = 22) a présenté des profils pharmacocinétiques semblables dans le plasma et l'urine indépendamment de l'état de la muqueuse nasale. Aucune potentialisation des doses uniques ou multiples n'a été observée à l'absorption générale du bromure d'ipratropium par une muqueuse nasale enflammée en raison d'un rhume comparativement à celle d'une muqueuse non enflammée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder fermé hermétiquement à une température entre 15 °C à 30 °C. Le contenu demeure stable jusqu'à la date de péremption figurant sur l'étiquette. Craint la chaleur extrême et le gel. Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque vaporisation d'IPRAVENT (bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal) à 0,03 % est conçue pour libérer une dose de 0,07 mL contenant : 21 mcg de bromure d'ipratropium. Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, EDTA de disodium, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Chaque vaporisation d'IPRAVENT (bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal) à 0,06 % est conçue pour libérer une dose de 0,07 mL contenant : 42 mcg de bromure d'ipratropium.
Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, EDTA de disodium, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

FORMES POSOLOGIQUES

IPRAVENT (bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal) à 0,03 % p/v

Chaque vaporisation (0,07 mL) contient 21 mcg de bromure d'ipratropium. Offert en bouteille de 30 mL, munie d'un vaporisateur-doseur nasal, d'une bague de sécurité pour prévenir la vaporisation accidentelle de médicament et d'un capuchon antipoussière en plastique transparent. La bouteille de 30 mL est conçue pour libérer 345 vaporisations de 0,07 mL chacune ou pour assurer 28 jours de traitement à la dose maximale recommandée (2 vaporisations par narine trois fois par jour).

IPRAVENT (bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal) 0,06 % p/v

Chaque vaporisation (0,07 mL) contient 42 mcg de bromure d'ipratropium. Offert en bouteille de 15 mL, munie d'un vaporisateur-doseur nasal, d'une bague de sécurité pour prévenir la vaporisation accidentelle de médicament et d'un capuchon antipoussière en plastique transparent. La bouteille de 15 mL est conçue pour libérer 165 vaporisations de 0,07 mL chacune ou pour assurer 10 jours de traitement à la dose maximale recommandée (2 vaporisations par narine quatre fois par jour).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

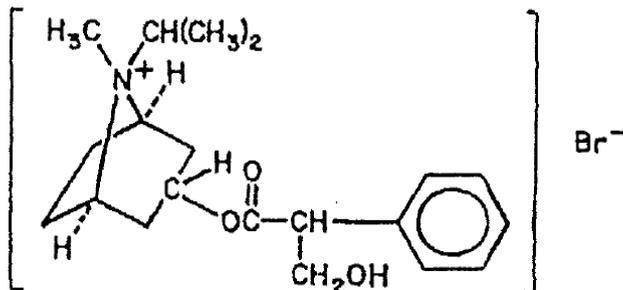
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : bromure d'ipratropium

Nom chimique : 1) bromure de 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane, 3-(3-hydroxy-1-oxo-2-phénylpropoxy)-8-méthyl-8-(1-méthyléthyle) monohydraté (endo, syn)-, (±)-;
2) (8r)-3a-hydroxy-8-isopropyl-1aH,5aH-bromure de tropanium (±)-tropate monohydraté.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₃₀ Br NO₃

Masse moléculaire : 430,38 g/mol

Description : Le bromure d'ipratropium est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'alcool.

Point de fusion : Il fond à environ 230 °C, avec décomposition.

Acidité : Le pH d'une solution aqueuse à 1 % se situe entre 5,0 et 7,5.

Rotation optique : L'angle de rotation optique, mesuré en solution S, varie de -0,10° à +0,10°.

ESSAIS CLINIQUES

Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %

Chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière (allergique ou non allergique), l'utilisation du bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % (42 mcg par narine deux à trois fois par jour; n = 343) a entraîné une réduction cliniquement significative de la gravité et de la durée de la rhinorrhée comparativement au placebo (n = 331) au cours de quatre essais multicentriques en groupes parallèles. Cette réduction de la rhinorrhée a entraîné une diminution substantielle du degré d'interférence avec les activités quotidiennes et l'humeur des patients, et ce de manière plus constante chez le groupe utilisant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal comparativement au groupe recevant le placebo. Une légère réduction des autres symptômes nasaux (c.-à-d. écoulement dans l'arrière-nez, éternuements et congestion) a également été observée à la fois chez le groupe recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal et le groupe recevant le placebo, et pourrait être un effet bénéfique entraîné par les excipients de la préparation pour vaporisation nasale.

Les résultats de trois essais cliniques à double insu contrôlés par placebo d'une durée de huit semaines (n = 580, comprenant 295 patients traités par le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %) ont démontré qu'un soulagement symptomatique significatif de la rhinorrhée a été obtenu au cours de la première journée complète de traitement par le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal, ainsi qu'une amélioration graduelle continue au cours de la période de traitement de huit semaines. Au début de l'étude, 20 % des patients (n = 117) ont rapporté une maîtrise inadéquate de la rhinorrhée avec des antihistaminiques; on a observé une réduction significative de la rhinorrhée chez le groupe de patients ne répondant pas aux antihistaminiques à qui l'on a prescrit le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % (n = 61), ainsi que chez le groupe de patients répondant aux antihistaminiques (n = 430).

Au cours d'une étude de suivi ouverte d'un an menée auprès de 285 patients souffrant de rhinite non allergique non saisonnière, l'utilisation quotidienne de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 %, à raison de 21 ou 42 mcg par narine deux à trois fois par jour, a permis de continuer à maîtriser la rhinorrhée et a été bien tolérée, sans qu'aucune preuve de tachyphylaxie n'ait été notée. Les évaluations globales du patient et du médecin ont également démontré que le traitement prolongé peut également contribuer à la maîtrise de l'écoulement dans l'arrière-nez, des éternuements et de la congestion nasale. De plus, l'utilisation concomitante d'autres médicaments (antihistaminiques, décongestionnants et stéroïdes intranasaux) pendant plus de 3 mois pour le traitement des symptômes associés à la rhinite non saisonnière a été réduite, passant de 26 % des patients (n = 75) avant le début de l'étude à 13 % (n = 37) au cours du traitement prolongé.

Bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 %

Au cours de deux études distinctes, multicentriques et en groupes parallèles menées auprès de patients souffrant de rhinorrhée associée au rhume de cerveau, le traitement par le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % (84 mcg/narine trois à quatre fois par jour; n = 352) a entraîné une réduction significative de la rhinorrhée comparativement au placebo (n = 351). La rhinorrhée a été mesurée selon le poids des écoulements nasaux, ainsi que selon l'évaluation subjective par les patients de la gravité de la rhinorrhée à l'aide d'une échelle analogique visuelle. La majorité des patients recevant le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à

0,06 % ont noté une amélioration significative de leurs symptômes associés à la rhinorrhée, jugés de modérés à graves au départ, à très bénins ou inexistantes après une dose unique.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

CHEZ L'ANIMAL

In vivo : Le bromure d'ipratropium est un anticholinergique qui, administré par inhalation orale, exerce principalement ses effets sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, cette substance inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine après l'administration intraveineuse d'une dose efficace médiane (DE₅₀) de 0,15 à 0,40 mcg/kg et exerce un effet transitoire sur la tension artérielle. L'administration par inhalation orale d'une dose d'environ 25 mcg de bromure d'ipratropium entraîne une inhibition de 50 % du bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le chien, sans effet manifeste sur la tension artérielle; toutefois, la durée d'action est plus longue comparativement à celle exercée par l'administration intraveineuse.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium ont été également évalués sur divers autres systèmes de l'organisme à la suite de l'administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et par inhalation. Chez le chien, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque fut constatée à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium (équivalente à l'atropine); cependant, la dose par voie orale présumément équipotente d'ipratropium s'est avérée 58 fois supérieure. Suivant l'administration par inhalation orale, aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni modification pathologique sur le tracé ECG n'ont été enregistrées à des doses allant jusqu'à 8 mg. Au cours d'une autre expérience chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses de bromure d'ipratropium pouvait entraîner des variations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Toutefois, il a fallu administrer 100 vaporisations (40 mcg/vaporisation) de bromure d'ipratropium en vaporisateur-doseur avant d'atteindre une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien a été inhibée efficacement par l'administration parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (0,001 à 0,032 mg/kg), mais en administration par voie orale, la dose efficace était au moins 100 fois plus élevée. Chez le chien, l'administration en aérosol d'environ 65 vaporisations (0,04 mg/vaporisation) a entraîné une inhibition de 50 % du débit salivaire. De façon similaire chez le rat, les effets sur la sécrétion gastrique ont révélé une différence entre la dose efficace administrée par voie entérale et celle administrée par voie sous-cutanée, qui était au moins 100 fois plus élevée.

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

L'administration sous-cutanée de bromure d'ipratropium à des souris a inhibé les effets sécrétoires de l'oxtrémorine, un agoniste cholinergique. Sur l'intestin isolé de cobaye, on a constaté des effets spasmolytiques équivalents et même supérieurs à ceux de l'atropine.

In vitro et in situ : Des tests *in vitro* effectués sur le rectum isolé de cobaye ont démontré que le bromure d'ipratropium pouvait inhiber les effets spasmogéniques de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais demeurait inefficace dans l'inhibition du spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques sur des

préparations *in situ* de vessies et d'intestins de chiens. Des doses intraveineuses de cette substance se sont révélées 500 fois plus puissantes que celles administrées par voie orale ou intraduodénale.

TOXICOLOGIE

La tolérabilité locale et générale du bromure d'ipratropium a fait l'objet d'études approfondies chez plusieurs espèces d'animaux et sur diverses voies d'administration.

Tableau 1 : Toxicité aiguë

ESPÈCES	SEXE	VOIE	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

La toxicité aiguë d'une administration par inhalation, orale et intraveineuse a fait l'objet d'études auprès de plusieurs espèces de rongeurs et autres animaux. La dose létale minimum administrée par inhalation chez les cobayes mâles était de 199 mg/kg. Chez les rats, aucun cas de mortalité n'a été observé aux posologies maximales techniquement possibles (c.-à-d. 0,05 mg/kg après une administration pendant 4 heures ou 160 vaporisations de bromure d'ipratropium à 0,02 mg/vaporisation).

Les valeurs de la DL₅₀ par voie orale pour les souris, les rats et les lapins étaient de 1 585, 1 925 et 1 920 mg/kg, respectivement. La DL₅₀ par voie intraveineuse pour les souris, les rats et les chiens était de 13,6, 15,8 et environ 18,2 mg/kg, respectivement. Les signes cliniques comprenaient la mydriase, une sécheresse de la muqueuse buccale, une dyspnée, des tremblements, des spasmes et/ou une tachycardie.

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

Des études sur la tolérance de doses aiguës ont été effectuées chez des chiens. Aucun décès n'a été constaté pour des doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg ou jusqu'à 50 mg/kg par voie sous-cutanée. Les signes de toxicité ont été la mydriase, la sécheresse des muqueuses

buccale, nasale et optique, les vomissements, l'ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et le décès par insuffisance respiratoire.

Au cours d'une étude sur la toxicité aiguë, des solutions à 4 % et à 8 % de bromure d'ipratropium ont été administrées par inhalation à des cobayes. Aucun signe toxique ne s'est manifesté avec la solution à 4 %; toutefois, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg) a provoqué la mort des animaux 5 heures après l'administration. Des chiens normaux anesthésiés et hypoventilés ont toléré des doses allant jusqu'à 200 vaporisations (4 mg) de bromure d'ipratropium sans changement sur l'ECG et sans provoquer d'insuffisance cardiaque. Des diminutions de la fréquence cardiaque ont toutefois été observées. Des résultats semblables ont été notés chez des chiens recevant du bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse à un rythme de 10 mg/kg/minute allant jusqu'à 1 550 mg/kg ou 1 000 mg/kg en plus de 200 vaporisations d'un inhalateur placebo. Des baisses de la tension artérielle ont été également observées au cours de ces expériences.

Une étude sur la tolérance de doses aiguës de bromure d'ipratropium administrées par inhalation a été effectuée chez des rats. On a administré au moyen d'un inhalateur (par voie orale) jusqu'à 160 vaporisations (3,2 mg) de bromure d'ipratropium. Aucun décès n'a été constaté.

TOXICITÉ SUBAIGUË

Voie orale

Une étude sur la toxicité subaiguë d'une durée de 9 semaines a été effectuée chez des rats. L'administration de 10, 100 et 500 mg/kg n'a révélé aucune modification pathologique sauf une baisse de l'ingestion de nourriture et du taux de croissance en fonction de la dose administrée.

Dans une autre étude d'une durée totale de 4 semaines, on a administré à des chiens des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines) et 300 mg/kg durant la quatrième semaine. Les effets suivants ont été constatés à la suite de l'administration des doses moyennes et des doses élevées : la mydriase, une inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, une inflammation trachéale et oculaire, une diminution de la consommation alimentaire et une perte de poids. Trois des six chiens sont décédés lorsque la dose a été portée de 150 mg/kg à 300 mg/kg.

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

Voie sous-cutanée

Des rats ont reçu en injection sous-cutanée des doses de 1, 10 et 100 mg/kg. Un décès causé par un iléus paralytique a été constaté dans le groupe recevant la dose de 10 mg/kg. Des modifications de type inflammatoire ont été observées au point d'injection. Une étude de 4 semaines chez des chiens recevant des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les 5 derniers jours) a révélé les effets suivants : sécheresse des muqueuses buccale et nasale, mydriase, conjonctivite et kératite associées à une diminution des sécrétions lacrymales. Une diminution de la consommation alimentaire et une perte de poids ont également été observées. Un des chiens du groupe recevant la forte dose est décédé. L'examen des viscères a révélé des

signes de lésions hépatiques chez deux chiens ayant reçu les fortes doses, ainsi qu'une réduction du poids de leurs testicules. Ce dernier phénomène n'a pas été constaté lors d'études subséquentes.

Inhalation orale

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

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

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

Dans une autre étude, un groupe de singes rhésus a reçu par inhalation des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 mcg/jour pendant 6 semaines. Les tests comprenaient des mesures de la clairance mucociliaire et de la fréquence des battements ciliaires. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Voie orale

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

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens aux doses de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la croissance du poids corporel a été constatée chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été rapportés chez tous les groupes traités. On a observé une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasales, buccales et lacrymales, ces dernières dégénérant en kératoconjonctivite. Des taux plus élevés de SGPT et de SGOT (15 et 75 mg/kg) ainsi que de phosphatase alcaline (75 mg/kg) ont été enregistrés. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez 2 chiens recevant la dose la plus élevée. On a également observé une dégénérescence graisseuse du foie, non proportionnelle à la dose administrée et variant d'un animal à l'autre.

Inhalation orale

Une étude de 6 mois a été effectuée chez des rats recevant des doses de 128, 256 et 384 mcg par jour. On a effectué des mesures de la fréquence des battements ciliaires, de la mécanique respiratoire et des gaz dans le sang. La seule donnée manifeste a été une diminution du taux de croissance liée à la dose administrée chez les animaux mâles uniquement.

Une étude de 6 mois sur la toxicité a été effectuée chez des singes rhésus pour évaluer l'administration par inhalation de doses quotidiennes de 20, 800 et 1 600 mcg. Tous Les résultats ont été négatifs, y compris les mesures de la mécanique respiratoire, de la fréquence des battements ciliaires et des gaz dans le sang.

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été menées chez des rats, des lapins, des chiens et des singes rhésus. Au cours d'études de 6 mois sur l'administration du médicament par inhalation menées chez des rats, des chiens et des singes rhésus, la dose sans effet nocif observé était de 0,38 mg/kg/jour, 0,18 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour, respectivement. Une sécheresse de la muqueuse buccale et une tachycardie ont été observées chez les chiens. Aucune lésion histopathologique liée à la substance n'a été observée dans l'appareil broncho-pulmonaire ni dans d'autres organes. La dose sans effet nocif observé chez le rat après 18 mois d'administration par voie orale était de 0,5 mg/kg/jour. Les études sur la toxicité de l'inhalation de doses répétées chez des rats pendant un maximum de 6 mois et des chiens pendant un maximum de 3 mois avec d'autres préparations (préparation intranasale, préparation contenant le nouveau gaz propulseur HFA-134a et une préparation à base de poudre de lactose) n'ont révélé aucune information additionnelle sur le profil de toxicité générale du bromure d'ipratropium. L'administration intranasale pendant un une période maximale de 6 mois a révélé une dose sans effet supérieure à 0,20 mg/kg/jour chez des chiens et a corroboré les résultats des études antérieures sur l'administration intranasale pendant une période maximale de 13 semaines.

Des études sur la toxicité de doses répétées de bromure d'ipratropium ont démontré que les profils toxicologiques de la préparation contenant le gaz propulseur HFA et de la préparation traditionnelle à base de CFC étaient semblables.

Inhalation (vaporisation nasale aqueuse)

Une étude de 26 semaines sur l'inhalation nasale seulement a été menée chez des rats Sprague-Dawley (n = 20/sexe) avec le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03, 0,06 et 0,12 %.

L'exposition quotidienne au bromure d'ipratropium variait de 126 mcg/kg à 2 016 mcg/kg. Neuf décès sont survenus chez le groupe de rats recevant la dose la plus élevée, lesquels ont été attribués à l'administration de la substance à l'étude. Une perte de poids, une diminution de la consommation alimentaire et des signes cliniques de toxicité ont également été notés à cette dose. Une perte de poids a également été observée chez les mâles recevant 504 mcg/kg/jour. Une dose de 252 mcg/kg/jour de bromure d'ipratropium a été considérée comme étant « non toxique » dans cette étude et une dose approximative de 2 016 mcg/kg/jour comme étant la « dose maximale tolérée ».

Des études de 13 semaines sur l'administration intranasale ont été menées chez des chiens avec le bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03, 0,06 et 0,12 %. Les schémas posologiques équivalaient à 168, 336, 504, 1 008 et 2 016 mcg/jour. Aucun effet lié au

traitement n'a été observé sur le taux de mortalité, la consommation alimentaire, le poids corporel ou la pathologie clinique. L'évaluation microscopique des cornets nasaux chez les chiens traités aux doses les plus élevées de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal (504, 1 008 et 2 016 mcg/jour) a révélé quelques lésions inflammatoires. Cependant, l'observation plus fréquente de ces faits dans chacun des groupes à 13 semaines comparativement à 4 semaines confirme l'hypothèse que ces lésions ont probablement été causées par la fréquence d'instillation de la substance à l'étude plutôt que par l'irritation entraînée par le médicament.

Une étude de 26 semaines sur la toxicité nasale a été menée chez des chiens beagles (n = 48) afin de déterminer le potentiel de lésions locales et de toxicité générale de trois préparations différentes de bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal (0,03, 0,06 et 0,12 %) administrées de façon subchronique. Cette étude comportait 5 groupes : groupe témoin avec excipient; groupe témoin avec applicateur; groupe bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,03 % : 50,4 mcg/kg/jour; groupe bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,06 % : 100,8 mcg/kg/jour et groupe bromure d'ipratropium en vaporisateur nasal à 0,12 % : 201,6 mcg/kg/jour. Aucun effet toxique ou histologique n'a été observé chez les animaux participant à cette étude. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le gain de poids ni sur les résultats des examens ophtalmoscopiques, électrocardiographiques, nasaux et pathologiques cliniques. Des lésions inflammatoires chroniques ont été observées dans les cornets nasaux, le larynx et les poumons, mais celles-ci sont survenues à une fréquence et une gravité semblables chez tous les groupes et n'ont pas été attribuées au médicament.

Une solution aqueuse de bromure d'ipratropium (0,05 mg/kg) était localement bien tolérée chez le rat lorsqu'elle était administrée par inhalation (administration unique pendant 4 heures). Lors d'études sur la toxicité de doses répétées, le bromure d'ipratropium était localement bien toléré.

Aucune anaphylaxie active ni réaction anaphylactique cutanée passive n'a été observée chez le cobaye.

POUVOIR MUTAGÈNE

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

Il n'y avait aucun signe de génotoxicité *in vitro* (test d'Ames) et *in vivo* (test du micronucléus, épreuve létale dominante chez la souris, étude cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse de hamsters chinois).

POUVOIR CARCINOGENÈNE

Des études sur le pouvoir carcinogène ont été effectuées chez des souris (pendant 107 semaines) et chez des rats (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à

6 mg/kg. Ces études ont démontré que le bromure d'ipratropium ne provoque aucun effet tumorigène ni carcinogène.

ÉTUDES DE REPRODUCTION

Trois études tératologiques ont été effectuées, la première chez des souris avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg et les deux autres chez des rats avec des doses de 10 et 20 mg/kg. Aucune étude ne révéla d'anomalies fœtales imputables au médicament. Une étude similaire a été effectuée chez des lapins recevant du bromure d'ipratropium par voie orale à des doses de 2 et de 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été constaté.

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

Des doses orales élevées (1 000 mg/kg/jour chez le rat et 125 mg/kg/jour chez le lapin) étaient materno-toxiques pour les deux espèces et étaient embryo/fœtotoxiques chez le rat, entraînant une diminution du poids du fœtus. Aucune malformation d'origine médicamenteuse n'a été observée.

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

RÉFÉRENCES

1. Monographie de produit de l'atomiseur nasal Atrovent (bromure d'ipratropium) datée du 17 juillet 1992.
2. Druce HM, Spector SL, Fireman P, Kaiser H, Meltzer EO, Boggs P, Wood CC, Paluch EP. Double-blind study of intranasal ipratropium bromide in non-allergic perennial rhinitis. *Ann Allergy*, 1992;69:53-60.
3. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PR, Wood CC. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:242-249.
4. Baroody FM, Majchel AM, Roecker MM, Roszko PJ, Zegarelli EC, Wood CC, Naclerio RM. Ipratropium bromide (Atrovent nasal spray) reduces the nasal response to méthacholine. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1065-75.
5. Dockhorn R, Grossman J, Posner M, Zinny M, Tinkelman D. A double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ipratropium bromide nasal spray versus placebo in patients with the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:1076-82.
6. Monographie de produit ^{Pr}ATROVENT® en atomiseur nasal (bromure d'ipratropium). Anticholinergique topique pour administration nasale. sanofi-aventis Canada Inc. (Date de révision 29 juin 2017), numéro de contrôle de la présentation : 203348.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr IPRAVENT

(bromure d'ipratropium à 0,03 % p/v et à 0,06 % p/v)
Solution vaporisateur nasal

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite l'approbation pour la vente au Canada d'IPRAVENT et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur IPRAVENT. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications :

IPRAVENT à 0,03 % est utilisé pour le traitement de l'écoulement nasal associé à la rhinite allergique ou non allergique non saisonnière.

IPRAVENT à 0,06 % est utilisé pour le traitement de l'écoulement nasal associé au rhume de cerveau.

L'emploi régulier d'IPRAVENT permet de soulager la rhinorrhée (écoulement nasal). Par conséquent, il est important d'utiliser IPRAVENT selon les directives du médecin. Le soulagement de la rhinorrhée survient habituellement au cours de la première journée complète de traitement par IPRAVENT. Cependant, le bienfait maximal n'est obtenu que plusieurs semaines après le début du traitement.

Mode d'action :

IPRAVENT empêche les glandes nasales de produire une quantité excessive de sécrétions. IPRAVENT doit être prescrit par un médecin.

Contre-indications :

Les patients présentant des antécédents d'allergie au bromure d'ipratropium ou à tout composant de cette préparation ne devraient pas utiliser IPRAVENT.

IPRAVENT ne devrait pas être utilisé par des patients ayant des réactions allergiques au bromure d'ipratropium, aux atropiniques (atropine ou médicaments semblables à l'atropine) ou aux autres composants du médicament (voir **Ingrédients non médicinaux**).

Ingrédient médicinal :

Bromure d'ipratropium.

Ingrédients non médicinaux :

Acide chlorhydrique, EDTA de disodium, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Formes posologiques :

IPRAVENT nasal spray à 0,03 % p/v;
IPRAVENT nasal spray à 0,06 % p/v.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser IPRAVENT veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez d'autres problèmes de santé ou avez déjà eu des problèmes de santé;
- vous avez des problèmes oculaires, tels qu'une prédisposition au glaucome;
- vous avez de la difficulté à uriner ou des problèmes de prostate;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux ou tout médicament vendu en pharmacie sans ordonnance;
- vous avez des réactions ou allergies alimentaires ou médicamenteuses.

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.

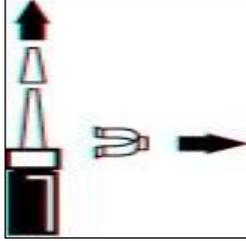
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant interagir avec IPRAVENT comprennent : autres médicaments anticholinergiques.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie habituelle : pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

1. Retirer le capuchon antipoussière en plastique transparent et la bague de sécurité de la chambre de vaporisation. La bague de sécurité empêche la vaporisation accidentelle dans votre poche ou votre sac à main.



2. La chambre du vaporisateur nasal doit être activée avant la première utilisation IPRAVENT. Pour activer la chambre, tenir la base de la bouteille avec votre pouce et la région blanche entre votre index et votre majeur. S'assurer que la bouteille pointe vers le haut, loin des yeux. Appuyer fermement et rapidement sept fois sur la bouteille avec le pouce. La chambre de vaporisation est maintenant activée et peut être utilisée. Il n'est pas nécessaire de réactiver la chambre de vaporisation, sauf si vous n'avez pas utilisé le médicament au cours des 24 dernières heures; la réactivation de la chambre de vaporisation ne nécessitera qu'une ou deux vaporisations.



3. Avant d'utiliser IPRAVENT, se moucher afin de dégager les narines au besoin.

4. Boucher une narine en appuyant un doigt contre le côté du nez. Incliner la tête légèrement vers l'avant et, tout en tenant la bouteille droite, insérer l'embout nasal dans l'autre narine. Diriger l'embout vers l'arrière et l'extérieur du nez.



5. Appuyer fermement et rapidement avec le pouce sur la base tout en tenant la région blanche du vaporisateur entre l'index et le majeur. Après chaque vaporisation, inspirer profondément par le nez et expirer par la bouche.

6. Après la vaporisation dans la narine et le retrait du dispositif, incliner la tête vers l'arrière pendant quelques secondes pour permettre au médicament d'atteindre l'arrière du nez.

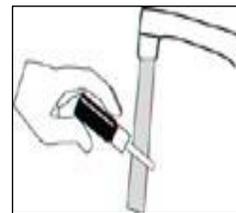
7. Répéter les étapes 4 à 6 pour l'autre narine.

8. Remettre le capuchon antipoussière en plastique transparent et la bague de sécurité.

9. Lorsque IPRAVENT est presque vide, la quantité de médicament libérée à chaque vaporisation ne peut être assurée. Par conséquent, quelque temps avant d'avoir utilisé tout le médicament contenu dans le vaporisateur, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien afin de déterminer si un autre vaporisateur s'avère nécessaire. Ne pas prendre de doses additionnelles d'IPRAVENT sans l'avis de votre médecin.

NETTOYAGE :

Si l'embout nasal est obstrué, retirer le capuchon antipoussière en plastique transparent et la bague de sécurité. Passer l'embout à l'eau tiède pendant environ une minute. Assécher l'embout nasal, réactiver la chambre de vaporisation (étape 2 ci-dessus) et remettre le capuchon antipoussière en plastique transparent et la bague de sécurité.



Éviter de vaporiser IPRAVENT dans les yeux ou autour des yeux.

Le cas échéant, se rincer les yeux à l'eau froide pendant quelques minutes. En cas de vaporisation accidentelle dans les yeux, vous aurez peut-être une baisse temporaire de l'acuité visuelle et une sensibilité accrue à la lumière. Ces manifestations peuvent durer quelques heures.

Ne pas dépasser le nombre de vaporisations ni la durée d'emploi prescrits par votre médecin.

IPRAVENT a été prescrit pour traiter votre affection. Vous ne devez pas le donner à une autre personne.

Ne prenez pas d'autre médicament sans l'avis de votre médecin.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop d'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 une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez la prochaine dose comme prévu. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, IPRAVENT peut provoquer des effets indésirables de même que des effets désirables. Si vous ressentez un des effets énumérés ci-dessous, vous devriez communiquer avec votre médecin. Il peut vous recommander de diminuer la dose d'IPRAVENT.

Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête, l'irritation de la gorge, l'irritation nasale, l'inconfort nasal et les saignements de nez.

D'autres effets secondaires comprennent : augmentation de la fréquence cardiaque et sensation que le cœur bat rapidement, troubles cardiaques tels que battements rapides ou irréguliers du cœur; troubles oculaires tels que difficulté d'accommodation visuelle, halos visuels, œdème de la cornée, apparition ou aggravation de la pression intra-oculaire, dilatation des pupilles, œdème des vaisseaux sanguins de la conjonctive (couche externe des yeux et surface interne des paupières), vision trouble, douleur oculaire; difficulté à uriner; œdème des muscles entourant le larynx; œdème au niveau de la bouche et de la gorge; sécheresse de la gorge et de la bouche; augmentation de la respiration sifflante ou oppression thoracique ou difficulté à respirer (bronchospasme); troubles de la digestion tels que constipation, diarrhée et vomissements; étourdissements.

Certaines personnes peuvent être allergiques à des médicaments. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants peu de temps après avoir pris IPRAVENT, cessez de prendre ce médicament et avertissez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche :

- Respiration sifflante soudaine avec douleur ou oppression thoracique;
- Difficulté soudaine à respirer et diminution de la tension artérielle;
- Enflure des paupières, du visage, de la langue ou de la gorge;
- Éruptions cutanées boursoufflées ou urticaire

n'importe où sur le corps.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Peu courant	Vision trouble ou douleur oculaire			√
	Battements de cœur rapides ou irréguliers			√
	Difficulté à uriner ou miction douloureuse			√
	Éruption cutanée			√
	Augmentation de la respiration sifflante ou sensation d'oppression thoracique ou difficulté à respirer (bronchospasme)			√
	Langue ou lèvres enflées			√
	Difficulté à avaler			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver hermétiquement fermé à une température comprise entre 15 °C à 30 °C. Craint la chaleur extrême et le gel. Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet de IPRAVENT, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>), le site Web du fabricant <https://www.aapharma.ca/fr/>, ou en téléphonant le 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 10 janvier 2018