

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}TEVA-SALBUTAMOL HFA

salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)
en aérosol pour inhalation

100 mcg de salbutamol par activation
Bronchodilatateur

(agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 20 mars 2018

N° de contrôle de la présentation : 213098

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.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	26
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 27

PrTEVA-SALBUTAMOL HFA

sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Inhalation par voie orale	Aérosol pour inhalation / 100 mcg de salbutamol par activation	HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane), éthanol

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants (4 ans et plus) :

TEVA-SALBUTAMOL HFA (sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation) est indiqué pour :

- le traitement symptomatique et la prévention du bronchospasme attribuable à l'asthme bronchique, à une bronchite chronique ou à toute autre affection bronchopulmonaire chronique dans laquelle le bronchospasme constitue un facteur aggravant;
- la prévention du bronchospasme induit par l'effort.

Enfants (< 4 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-SALBUTAMOL HFA est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant (*voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* pour en connaître la liste complète);
- comme agent tocolytique chez les patientes susceptibles d'accoucher prématurément ou de faire une fausse couche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALITÉS

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

Les β -bloquants adrénergiques peuvent contrecarrer l'action bronchodilatatrice des sympathomimétiques, si bien qu'en cas de traitement concomitant, l'état respiratoire du patient peut se dégrader. On recommande donc d'envisager l'emploi d'un β -bloquant relativement cardiosélectif (p. ex. métoprolol, aténolol, acébutolol) chez les patients qui doivent recevoir un β -bloquant adrénergique en concomitance avec TEVA-Salbutamol. On recommande en outre de surveiller l'apparition d'une détérioration de la fonction pulmonaire ainsi que la nécessité d'ajuster la posologie de l'un ou l'autre des agents administrés en concomitance.

Surutilisation et emploi avec d'autres sympathomimétiques

Des cas de décès associés à l'utilisation excessive de sympathomimétiques pour inhalation ont été signalés chez des asthmatiques. On ignore la cause exacte de ces décès, mais on soupçonne qu'ils peuvent avoir été provoqués par un arrêt cardiaque faisant suite à l'apparition inopinée d'une crise d'asthme aiguë grave suivie d'une hypoxie. **NE PAS DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE.**

L'utilisation concomitante de TEVA-SALBUTAMOL HFA et d'autres agents sympathomimétiques n'est pas recommandée, car l'emploi combiné de ces deux types d'agents peut entraîner des effets cardiovasculaires délétères. En cas de nécessité, le traitement combiné ne doit être administré que sous surveillance médicale stricte.

Aggravation de l'asthme

L'asthme peut s'aggraver au fil du temps. L'utilisation plus fréquente de TEVA-SALBUTAMOL HFA qu'en temps normal peut être un signe de détérioration de l'état du patient. Le cas échéant, il faut réévaluer le patient et son plan thérapeutique, et envisager un ajustement du traitement d'entretien. Si l'administration de salbutamol par inhalation ne suffit pas à maîtriser les symptômes à elle seule, un traitement anti-inflammatoire devrait être administré en concomitance (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le médecin doit absolument s'assurer que le patient sache qu'en cas d'aggravation de l'asthme, une réévaluation de son état s'impose.

SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, y compris le salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants dans le domaine clinique. Selon les données de pharmacovigilance et celles provenant de la documentation médicale, il existerait de rares cas d'ischémie myocardique associée à l'usage d'agonistes β -adrénergiques. La prudence s'impose

donc chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, tout particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension. Une attention et une surveillance particulières s'imposent quand le produit est administré à des patients présentant une sténose hypertrophique sous-aortique, car le gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut augmenter, accroissant ainsi la charge de travail imposée au ventricule gauche. De plus, on a signalé que les agonistes β -adrénergiques produisent des modifications électrocardiographiques, telles qu'un aplatissement de l'onde T, une prolongation de l'intervalle QTc et un sous-décalage du segment ST. On doit prendre soin d'évaluer les symptômes tels que la dyspnée et la douleur thoracique, car ils peuvent avoir une origine soit respiratoire, soit cardiaque. Plusieurs cas d'arrêt cardiaque ont été observés.

SYSTÈME ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME

Comme d'autres agonistes β -adrénergiques, TEVA-SALBUTAMOL HFA peut produire une importante hypokaliémie chez certains patients, possiblement par dérivation intracellulaire, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. Cette baisse est habituellement temporaire et ne commande pas l'administration de suppléments. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu prononcé, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes ou des diurétiques, tout comme une hypoxie, peuvent aggraver l'hypokaliémie. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies. Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

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

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

HYPERSENSIBILITÉ

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

La prudence s'impose chez les patients qui réagissent de manière particulièrement intense aux amines sympathomimétiques.

SYSTÈME NERVEUX

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

APPAREIL RESPIRATOIRE

Détérioration de l'asthme

L'état des patients asthmatiques peut se détériorer de façon aiguë, sur une période de quelques heures, ou de manière chronique, sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Le besoin qu'un patient peut avoir d'utiliser TEVA-SALBUTAMOL HFA plus souvent que d'habitude peut être un signe de déstabilisation, auquel cas on doit réévaluer non seulement l'état du patient mais aussi son traitement, en accordant une attention particulière à la possibilité qu'un traitement anti-inflammatoire, une corticothérapie par exemple, soit nécessaire.

Bronchospasme paradoxal

TEVA-SALBUTAMOL HFA peut produire un bronchospasme paradoxal potentiellement mortel. Si une telle réaction survient, il faut alors interrompre immédiatement l'administration de TEVA-SALBUTAMOL HFA et amorcer un autre traitement. On doit être conscient du fait que le bronchospasme paradoxal associé aux préparations pour inhalation est fréquent lors de la première utilisation d'une nouvelle cartouche.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Grossesse

Comme les autres agonistes β -adrénergiques, l'emploi du salbutamol pour prévenir ou interrompre le travail prématuré n'est pas approuvé. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, et il existe peu de publications relatives à l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse.

L'administration de tout médicament pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages anticipés pour la mère sont plus importants que les risques possibles pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE**, Pouvoir tératogène).

Durant la période qui a suivi la commercialisation du salbutamol à l'échelle mondiale, de rares cas de malformations congénitales touchant différentes parties du corps, y compris des fentes palatines et des malformations des membres, ont été signalés chez les enfants de patientes ayant reçu cet agent. Certaines de ces patientes prenaient plusieurs médicaments durant leur grossesse. Comme on n'a pu dégager aucun profil à partir des malformations signalées et que le taux de référence des malformations congénitales est de 2 % à 3 %, aucun lien ne peut être établi avec la prise de salbutamol.

Travail et accouchement

Comme les agonistes β -adrénergiques peuvent entraver les contractions utérines, l'utilisation de TEVA-SALBUTAMOL HFA pour soulager le bronchospasme au cours du travail doit être réservée uniquement aux patientes chez qui les bienfaits du traitement l'emportent clairement sur les risques.

TEVA-SALBUTAMOL HFA est contre-indiqué dans la prise en charge du travail prématuré. En effet, de graves réactions indésirables, dont l'œdème pulmonaire, ont été signalées par suite de l'utilisation d'agonistes β_2 -adrénergiques — dont le salbutamol — pour le traitement du travail prématuré, que ce soit pendant ou après leur emploi.

Allaitement

Les concentrations plasmatiques de sulfate de salbutamol et de HFA-134a consécutives à l'inhalation de doses thérapeutiques sont très faibles chez l'humain, mais on ne sait pas si ces composants sont excrétés dans le lait maternel. Comme certaines études effectuées chez l'animal ont montré que le salbutamol pouvait être tumorigène, on doit prendre la décision de mettre fin soit au traitement, soit à l'allaitement, selon l'importance que revêt la prise du médicament pour la santé de la mère. On ignore toutefois si le salbutamol présent dans le lait maternel exerce des effets nocifs sur le nouveau-né.

Enfants (4 à < 12 ans)

Chez l'enfant, l'usage de l'aérosol-doseur dépend de la capacité de l'enfant à apprendre le maniement du dispositif. Chez les enfants de moins de 5 ans, on recommande l'usage d'un aérosol-doseur muni d'un dispositif d'espacement. Dès que l'âge de l'enfant et sa capacité de coopération le permettent, il est fortement recommandé de remplacer le masque facial par un embout buccal.

Lorsque l'enfant inhale le médicament, il doit être assisté ou surveillé par un adulte qui sait comment utiliser correctement le dispositif d'administration.

De rares cas d'hyperactivité chez l'enfant ont été associés à l'emploi du médicament. On a signalé, à l'occasion, des troubles du sommeil, des hallucinations ou des cas de psychose atypique.

Enfants (< 4 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

Personnes âgées

Le nombre de patients de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le salbutamol en aérosol pour inhalation n'était pas assez élevé pour qu'on puisse évaluer si leur réponse au médicament diffère de celle des patients plus jeunes. Aucune différence de réponse n'a toutefois été signalée dans d'autres circonstances cliniques. Étant donné la fréquence plus élevée de cas de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque chez les personnes âgées, et compte tenu du fait qu'elles souffrent souvent d'affections concomitantes et prennent d'autres médicaments, on recommande généralement d'établir la dose avec prudence chez ces patients, et de commencer le traitement aux doses se situant au bas de la gamme posologique. Comme avec d'autres β_2 -agonistes, la prudence s'impose lorsqu'on administre TEVA-SALBUTAMOL HFA à des patients âgés présentant des affections cardiovasculaires concomitantes qui pourraient s'aggraver sous l'effet de cette classe de médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE**).

Tous les agonistes β_2 -adrénergiques, y compris le salbutamol, sont connus pour être largement excrétés par le rein, si bien que le risque de réactions toxiques peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux. Or étant donné que la probabilité d'une diminution de la fonction rénale est plus élevée chez les patients âgés que chez les autres, il faut établir la dose avec soin chez ces patients. Il peut en outre être utile de surveiller leur fonction rénale.

SURVEILLANCE ET ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Conformément à la pratique actuelle en matière de traitement de l'asthme, la réponse du patient au traitement doit être suivie selon les signes cliniques et à l'aide d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

Surveillance de la maîtrise de l'asthme

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

Un usage accru d'agonistes β_2 -adrénergiques en inhalation à délai d'action rapide et à courte durée d'action pour maîtriser les symptômes d'asthme traduit généralement une détérioration de la maîtrise de l'asthme et commande la réévaluation du plan de traitement. En cas d'aggravation de l'asthme, il ne convient pas d'accroître l'usage du β_2 -agoniste seulement, surtout pendant une période prolongée. Si la dyspnée est aiguë ou s'aggrave rapidement, il faut consulter un médecin immédiatement. Comme une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de mettre la vie du patient en danger, il faut réévaluer le plan de traitement et envisager d'instaurer une corticothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les β_2 -agonistes, en particulier s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Système endocrinien/métabolisme).

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

La nervosité et les tremblements sont d'autres effets indésirables associés au salbutamol. Chez certains patients, le salbutamol en inhalation peut causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les stimulants des récepteurs β_2 -adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit.

De plus, le salbutamol, tout comme les autres agents sympathomimétiques, peut entraîner des effets indésirables tels que : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, dysurie, hypertension, angine, vomissements, vertiges, stimulation du système

nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx, céphalées, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, nausées, faiblesse et étourdissements.

Effets indésirables au 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Adultes et adolescents de ≥ 12 ans

Les données concernant les effets indésirables de TEVA-SALBUTAMOL HFA présentées dans le tableau ci-après proviennent d'une étude à l'insu de 6 semaines, dans laquelle on a comparé, chez 172 asthmatiques de 12 à 76 ans, les effets du salbutamol en aérosol pour inhalation (200 mcg quatre fois par jour) avec ceux de l'administration à double insu d'un placebo correspondant propulsé au HFA et de l'administration à l'insu de l'évaluateur d'un comparateur actif commercialisé, propulsé au HFA-134a. Le tableau présente tous les effets indésirables (considérés par le chercheur comme liés ou non au médicament) de fréquence $\geq 3\%$ survenus plus souvent dans cette étude chez les patients sous salbutamol HFA en aérosol pour inhalation que chez les patients ayant reçu le placebo correspondant. Dans l'ensemble, la fréquence et la nature des effets indésirables observées avec le salbutamol en aérosol pour inhalation propulsé au HFA étaient comparables à celles observées avec le comparateur actif commercialisé, propulsé au HFA-134a.

Tableau 1 — Fréquence des effets indésirables (% de patients) observés lors d'un essai clinique de 6 semaines*

Appareil ou système/ Effet indésirable (terme privilégié)		TEVA-SALBUTAMOL HFA (N = 58)	Placebo (N = 58)
Organisme entier	Céphalée	7	2
Système cardiovasculaire	Tachycardie	3	0
Appareil locomoteur	Douleur	3	0
Système nerveux	Étourdissements	3	0
Appareil respiratoire	Pharyngite	14	9
	Rhinite	5	2

*Ce tableau comprend tous les effets indésirables de fréquence $\geq 3\%$ survenus plus souvent chez les patients sous TEVA-SALBUTAMOL HFA que chez les patients sous placebo, qu'ils aient été considérés comme associés au

traitement ou non par le chercheur.

Douleur thoracique, infection, diarrhée, glossite, blessure accidentelle (système nerveux), anxiété, dyspnée, troubles auriculaires, otalgie et infection des voies urinaires font partie des effets indésirables de fréquence < 3 % possiblement liés au médicament survenus plus souvent chez les patients sous salbutamol HFA en aérosol pour inhalation que chez les patients ayant reçu le placebo correspondant.

Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours d'études de petite envergure sur l'administration de doses cumulatives étaient les tremblements, la nervosité et les céphalées.

Enfants (4 à 11 ans)

Semblables à ceux observés dans les essais menés chez les adultes et les adolescents, les effets indésirables signalés chez les enfants se sont produits à une faible fréquence (inférieure à 2 % dans le groupe sous traitement actif) lors d'une étude clinique de 3 semaines ayant comparé avec un placebo correspondant la même préparation de salbutamol que celle contenue dans salbutamol HFA en aérosol pour inhalation (200 mcg de salbutamol quatre fois par jour).

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après que l'utilisation du salbutamol HFA eut été approuvée. Les comptes rendus font état de rares cas d'aggravation du bronchospasme, d'absence d'efficacité, d'exacerbation de l'asthme (fatale dans un cas), de crampes musculaires et de divers effets secondaires oropharyngés tels qu'irritation de la gorge, dysgueusie, glossite, ulcération de la langue et réflexe pharyngé, mais étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable, ni d'établir une relation de cause à effet avec le médicament.

Les effets indésirables suivants ont été observés par suite de l'utilisation du salbutamol pour inhalation après que l'emploi de cet agent eut été approuvé : urticaire, œdème de Quincke, éruptions cutanées, bronchospasme, enrouement, œdème oropharyngé et arythmies (dont la fibrillation auriculaire, la tachycardie supraventriculaire et les extrasystoles). De plus, comme les autres sympathomimétiques, le salbutamol peut causer diverses réactions indésirables, par exemple : angine de poitrine, hypertension ou hypotension, palpitations, stimulation du système nerveux central, insomnie, céphalées, nervosité, tremblements, crampes musculaires, assèchement ou irritation de l'oropharynx, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs	C	Peuvent potentialiser les effets du	Le salbutamol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des antidépresseurs tricycliques.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
tricycliques		salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire.	
Autres bronchodilatateurs sympathomimétiques en inhalation ou épinéphrine	C	Peuvent entraîner des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire.	On ne doit pas administrer conjointement du salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique en inhalation ou de l'épinéphrine. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, par une voie quelconque, à un patient qui utilise déjà du salbutamol par inhalation, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence. L'administration concomitante de ces médicaments doit être adaptée aux besoins de chacun et ne pas être effectuée de façon systématique. Si l'utilisation régulière d'une telle association s'impose, il faut envisager un autre traitement.
Bêtabloquants	C	Peuvent contrer l'action du salbutamol.	L'administration conjointe du salbutamol et de bêtabloquants, surtout les non-cardiosélectifs, comme le propranolol, est habituellement déconseillée.
Diurétiques	C	Peuvent entraîner des modifications du tracé de l'ÉCG et/ou l'hypokaliémie; la pertinence clinique de ce phénomène n'est toutefois pas connue.	Les modifications du tracé de l'ÉCG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, p. ex.) peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de β -agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un β -agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium.
Digoxine	C	Le salbutamol peut entraîner une diminution des taux sériques de digoxine; la pertinence de ces observations chez les sujets atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du salbutamol et de la digoxine sur une base régulière n'est toutefois pas connue.	Des diminutions moyennes des taux sériques de digoxine de 16 % et 22 % ont été observées après l'administration d'une dose unique de salbutamol par voie intraveineuse et par voie orale respectivement, chez des volontaires sains qui ont reçu de la digoxine pendant 10 jours. Il serait néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent de la digoxine et du salbutamol en concomitance.

Légende : C = énoncé de classe; EC = étude de cas; EC = essai clinique; T = interaction théorique

Étant donné que ce produit contient de l'éthanol, il est théoriquement possible qu'une interaction puisse survenir chez les patients qui prennent du disulfirame ou du métronidazole.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

L'utilisation plus fréquente de TEVA-SALBUTAMOL HFA en présence d'asthme bronchique est généralement signe que l'affection n'est pas bien maîtrisée ou s'aggrave et qu'il faut réévaluer l'état du patient, revoir son plan thérapeutique et optimiser son traitement d'entretien. Si l'administration de salbutamol par inhalation ne suffit pas à maîtriser les symptômes à elle seule, un traitement anti-inflammatoire devrait être administré en concomitance.

Si un schéma posologique auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel ou si ses effets durent moins de 3 heures, le patient doit obtenir des soins médicaux sans tarder, car cela signifie que son état s'aggrave sérieusement et que le traitement doit être réévalué.

Comme il peut y avoir des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament, la dose ou la fréquence d'administration ne devrait être augmentée que sur le conseil d'un médecin. Cependant, si, dans un cas d'une crise plus grave, la dose habituelle ne suffit plus, il peut être nécessaire d'augmenter le nombre d'inhalations. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Bronchospasme

Posologie habituelle pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou la prévention des symptômes associés au bronchospasme :

- **Adolescents et adultes (12 ans ou plus)** : deux inhalations (200 mcg) répétées aux 4 à 6 heures. On déconseille d'augmenter la fréquence des prises ou le nombre d'inhalations. Chez certains patients, une seule inhalation (100 mcg) aux 4 heures peut être suffisante.
Dose quotidienne maximale : Huit vaporisations (800 mcg)
- **Enfants (4 à 11 ans)** : une inhalation (100 mcg) répétée aux 4 à 6 heures. Possibilité d'augmenter la dose à deux vaporisations (200 mcg de salbutamol) au besoin.
Dose quotidienne maximale : Quatre vaporisations (400 mcg)

Bronchospasme induit par l'effort

Posologie habituelle :

- **Adolescents et adultes (12 ans ou plus)** : deux inhalations (200 mcg) 15 à 30 minutes avant l'activité physique.
- **Enfants (4 à 11 ans)** : une inhalation (100 mcg) 15 à 30 minutes avant l'activité physique. Possibilité d'augmenter la dose à deux vaporisations (200 mcg de salbutamol) au besoin.

NE PAS DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ADMINISTRATION

TEVA-SALBUTAMOL HFA ne s'administre que par inhalation. Pour s'assurer que le patient prend réellement la bonne dose, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit lui apprendre à utiliser correctement l'aérosol pour inhalation.

Le patient doit synchroniser l'activation de l'aérosol-doseur avec son inspiration pour assurer une pénétration optimale du médicament dans les poumons.

L'administration de TEVA-SALBUTAMOL HFA par la technique de la bouche ouverte n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques.

Bien agiter avant chaque vaporisation. Afin de prévenir le blocage par accumulation de médicament et de maintenir le bon fonctionnement du dispositif, il est important de respecter attentivement les directives de nettoyage.

Amorçage du dispositif

Si le dispositif n'a pas encore été utilisé ou que son emploi remonte à plus de 2 semaines, il faut l'amorcer en libérant 3 vaporisations dans l'air, à l'écart du visage.

Nettoyage

Comme dans le cas de tout autre inhalateur de salbutamol propulsé au HFA, il est important de veiller à ce que l'embout buccal en plastique demeure propre, afin de prévenir le blocage par accumulation de médicament et de maintenir le bon fonctionnement du dispositif. En effet, l'inhalateur peut cesser de fonctionner si l'embout buccal en plastique n'est pas nettoyé puis séché adéquatement. Nettoyage : Laver l'embout buccal en plastique à l'eau courante tiède pendant 30 secondes, le secouer pour éliminer l'excès d'eau, puis le laisser reposer à l'air libre jusqu'à ce qu'il soit complètement sec. Répéter ces opérations au moins une fois par semaine. En cas d'obstruction, le nettoyage de l'embout buccal supprimera le blocage. Si l'inhalateur doit être utilisé avant qu'il ait pu sécher complètement, éliminer l'excès d'eau en le secouant, remplacer la cartouche, libérer deux vaporisations dans l'air à l'écart du visage, puis prendre la dose prescrite. Après une telle utilisation, laver de nouveau l'embout buccal, puis le laisser reposer à l'air libre jusqu'à ce qu'il soit complètement sec.

OUBLI D'UNE DOSE

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

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les symptômes auxquels devrait donner lieu le surdosage sont ceux d'une stimulation bêta-adrénergique excessive et/ou les manifestations, ou une exagération de celles-ci, mentionnées sous EFFETS INDÉSIRABLES, par exemple crise d'épilepsie, angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tachycardie allant jusqu'à 200 bpm, arythmies, nervosité, céphalées, tremblements, sécheresse buccale, palpitations, nausées, étourdissements, fatigue, malaise et insomnie.

Une hypokaliémie peut également survenir. Comme avec tous les sympathomimétiques, un arrêt cardiaque, et même la mort, peuvent être associés à un usage abusif de TEVA-SALBUTAMOL HFA en aérosol pour inhalation.

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

Des cas de décès associés à l'utilisation excessive de sympathomimétiques pour inhalation ont été signalés chez des asthmatiques. On ignore la cause exacte de ces décès, mais on soupçonne qu'ils peuvent avoir été provoqués par un arrêt cardiaque faisant suite à l'apparition inopinée d'une crise d'asthme aiguë grave suivie d'une hypoxie.

Traitement

On doit envisager d'interrompre l'administration du médicament et d'instaurer le traitement symptomatique approprié. Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation judicieuse d'un bêtabloquant cardiosélectif (p. ex. le métoprolol ou l'aténolol), tout en tenant compte du risque de déclenchement d'une crise d'asthme. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés. On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si la dialyse est bénéfique dans les cas de surdosage par le sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation.

Des cas de décès associés à l'utilisation excessive de sympathomimétiques pour inhalation ont été signalés chez des asthmatiques. On ignore la cause exacte de ces décès, mais on soupçonne qu'ils peuvent avoir été provoqués par un arrêt cardiaque faisant suite à l'apparition inopinée d'une crise d'asthme aiguë grave suivie d'une hypoxie.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

En stimulant les récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire, le salbutamol produit une bronchodilatation. Cet effet se traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire, comme le démontrent les mesures spirométriques. Aux doses thérapeutiques, le salbutamol n'agit presque pas sur les récepteurs β_1 -adrénergiques du muscle cardiaque.

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

PHARMACOCINÉTIQUE

Aux doses recommandées, les concentrations générales de salbutamol faisant suite à l'inhalation sont faibles. En effet, dans le cadre d'une étude croisée menée chez des volontaires en bonne santé de sexe masculin et de sexe féminin, l'administration de doses cumulatives élevées de salbutamol (1,080 mcg de salbutamol libre administré sur une période d'une heure) a entraîné des concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) et une exposition générale (ACS_{∞}) d'environ 4100 pg/mL et 28 426 pg/mL•h, respectivement, alors que la même dose de l'agent de comparaison actif (salbutamol pour inhalation propulsé au HFA-134a) a produit des valeurs correspondantes d'environ 3900 pg/mL et 28 395 pg/mL•h. La demi-vie plasmatique terminale du salbutamol provenant du salbutamol HFA en aérosol pour inhalation est d'environ 6 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux produits.

Le profil pharmacocinétique du salbutamol HFA en aérosol pour inhalation a été évalué dans une étude croisée à deux variables indépendantes menée chez 11 enfants de 4 à 11 ans en bonne santé qui s'y sont prêtés volontairement. L'administration d'une dose unique du produit (équivalent à 180 mcg de salbutamol libre) a entraîné une $C_{\max}$ et une $ASC_{0-\infty}$ dont la valeur moyenne, estimée par la méthode des moindres carrés, se chiffrait à respectivement 1,0 ng/mL et 307,2 ng/mL/min. La valeur moyenne de la demi-vie plasmatique terminale du salbutamol provenant du salbutamol en aérosol pour inhalation, estimée par la méthode des moindres carrés, s'élevait à 166 minutes.

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

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

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

Le gaz propulseur HFA-134a est dépourvu d'activité pharmacologique, sauf à des doses très élevées chez l'animal (de 140 à 800 fois l'exposition maximale chez l'humain, d'après une comparaison des valeurs d'ASC). Dans ces cas, il a provoqué notamment une ataxie, des tremblements, de la dyspnée ou de la salivation, effets semblables à ceux que produisaient les CFC ayant une structure apparentée et qui ont longtemps été utilisés dans les aérosols-doseurs.

Chez l'animal et chez l'humain, le gaz propulseur HFA-134a a été rapidement éliminé dans l'air expiré, sans aucun signe de métabolisme ni d'accumulation dans l'organisme. Le temps nécessaire à l'obtention des concentrations plasmatiques maximales ($t_{\max}$) et le temps de séjour moyen sont tous les deux extrêmement brefs, d'où l'apparition passagère du HFA-134a dans le sang sans aucun signe d'accumulation.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver le médicament à une température de 15 °C à 25 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le contenu de l'aérosol-doseur TEVA-SALBUTAMOL HFA (sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation) est sous pression. Le contenant peut donc exploser sous l'effet de la chaleur. Ne pas immerger dans l'eau chaude ni mettre près d'un radiateur, d'une cuisinière ou de toute autre source de chaleur. Même lorsqu'il est vide, le contenant ne doit être ni perforé ni incinéré.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-SALBUTAMOL HFA (sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation) se présente sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé, qui consiste en une cartouche en aluminium munie d'une valve doseuse. Chaque cartouche est dotée d'un dispositif d'activation. Lorsqu'il n'est pas utilisé, l'embout buccal du dispositif d'activation est recouvert d'un capuchon antipoussière bleu. Chaque activation de la valve doseuse libère une dose de 100 mcg de salbutamol (sous forme de sulfate).

L'ingrédient actif de TEVA-SALBUTAMOL HFA est le sulfate de salbutamol. Les ingrédients non médicinaux sont le HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane) et l'éthanol. Ce produit ne contient pas de chlorofluorocarbures (CFC) comme gaz propulseur.

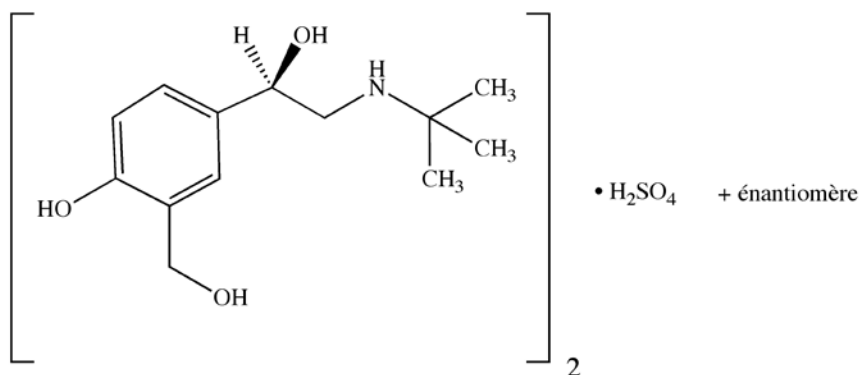
TEVA-SALBUTAMOL HFA est offert en cartouches de 200 doses chacune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : Sulfate de salbutamol

Formule développée :



Formule moléculaire : (C₁₃H₂₁NO₃)₂ · H₂SO₄

Masse moléculaire : 576,7

Dénomination systématique : Sulfate (2:1) de α^1 -[(*tert*-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-*m*-xylène- α,α' -diol

Propriétés physicochimiques :

Description : Le sulfate de salbutamol est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : Il est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther.

Valeurs de pKa : 9,3 et 10,3

Valeur du pH : 4,8 à 6,5 (solution aqueuse à 1 %)

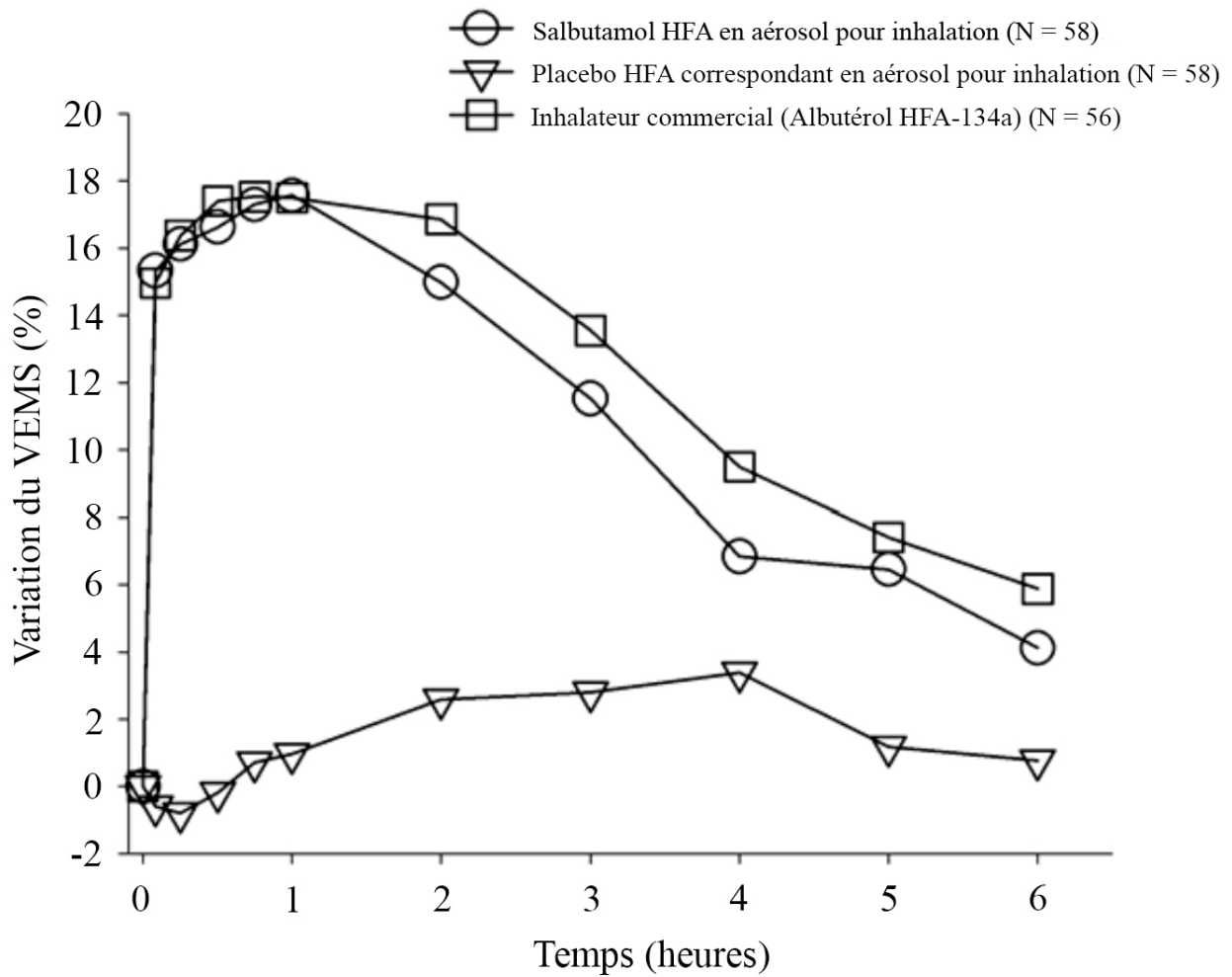
ESSAIS CLINIQUES

Adultes et adolescents de 12 ans ou plus : Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire et à double insu de 6 semaines contrôlé par placebo, on a comparé le salbutamol HFA en aérosol pour inhalation (58 patients) avec un placebo HFA correspondant en aérosol pour inhalation (58 patients) chez des patients asthmatiques de 12 à 76 ans recevant une dose de salbutamol de 180 mcg quatre fois par jour. Un autre groupe (56 patients) a reçu à l'insu de l'évaluateur un comparateur actif commercialisé (salbutamol pour inhalation propulsé au HFA-134a).

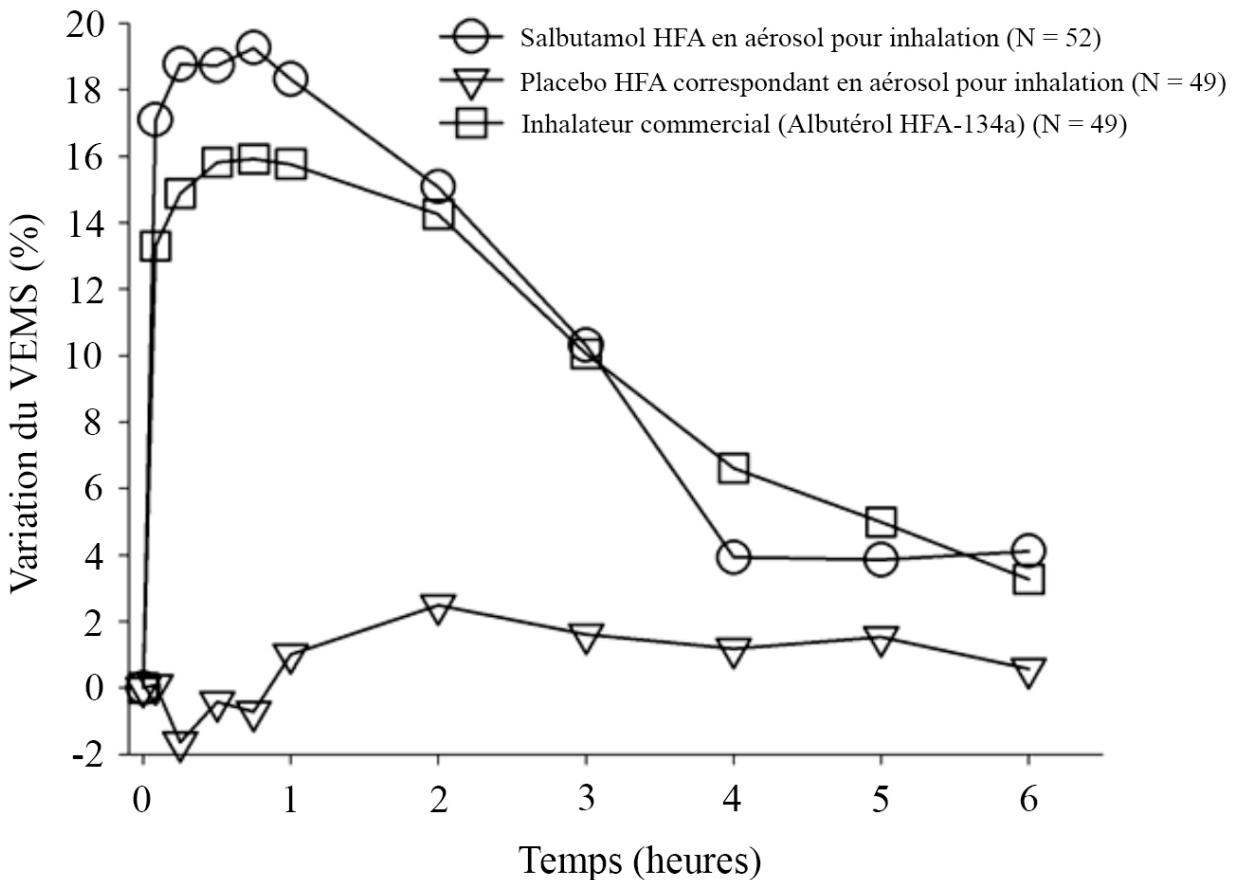
Les mesures sérielles du volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) (présentées ci-dessous sous forme de pourcentage de variation entre la valeur initiale et les valeurs observées aux jours 1 et 43) ont montré que le salbutamol HFA en aérosol pour inhalation, administré à raison de deux inhalations, a entraîné une amélioration (par rapport à la valeur observée avant le traitement) du VEMS significativement plus importante que ne l'a fait le placebo correspondant, et qu'il a eu un effet bronchodilatateur comparable à celui du comparateur actif commercialisé.

Variation moyenne du VEMS (%) par rapport aux valeurs précédant la prise du médicament, lors d'un essai clinique de 6 semaines

Jour 1



Jour 43



Lors de cette étude, une augmentation de 15 % du VEMS a été observée, le jour 1, dans les 30 minutes suivant la dose de salbutamol HFA en aérosol pour inhalation chez 31 patients sur 58. Chez ces patients, le début d'action et l'effet maximal ont été observés après un délai médian de respectivement 8,2 et 47 minutes. La durée médiane de l'effet, quant à elle, s'est élevée à environ 3 heures. Chez certains patients, l'effet a duré jusqu'à 6 heures.

L'administration de doses de salbutamol de 100, 200 et 300 mcg, lors d'une étude croisée à dose unique contrôlée par placebo sur le salbutamol HFA en aérosol pour inhalation, a eu un effet bronchodilatateur significativement plus important que celui observé avec un placebo HFA correspondant en aérosol pour inhalation ou avec un comparateur actif commercialisé (salbutamol pour inhalation propulsé au HFA-134a).

Enfants de 4 à 11 ans : Lors d'un essai à répartition aléatoire et à double insu de 3 semaines contrôlé par placebo, la même préparation de salbutamol que celle contenue dans le salbutamol HFA en aérosol pour inhalation (50 patients) a été comparée avec un placebo HFA correspondant en aérosol pour inhalation (45 patients) chez des asthmatiques de 4 à 11 ans (200 mcg de salbutamol quatre fois par jour). Les mesures sérielles du VEMS — exprimées sous forme de pourcentage de variation maximale (en pourcentage prévu du VEMS) entre la valeur initiale et les valeurs observées dans les 2 heures suivant la dose les jours 1 et 22 — ont montré que le

sulfate de salbutamol HFA en aérosol pour inhalation, administré à raison de deux inhalations, a entraîné une amélioration (par rapport à la valeur observée avant le traitement) du VEMS significativement plus importante que ne l'a fait le placebo correspondant.

Lors de cette étude, une augmentation de 15 % du VEMS a été observée, le jour 1, dans les 30 minutes suivant la dose de préparation de salbutamol identique à celle contenue dans le salbutamol HFA en aérosol pour inhalation, chez 21 patients sur 50. Chez ces patients, le début d'action et l'effet maximal ont été observés après un délai médian de respectivement 10 et 31 minutes. La durée médiane de l'effet, quant à elle, s'est élevée à environ 4 heures. Chez certains enfants, l'effet a duré jusqu'à 6 heures.

L'effet du salbutamol HFA en aérosol pour inhalation, administré en doses de salbutamol de 90 et 180 mcg, a été comparé avec celui d'un placebo HFA correspondant en aérosol pour inhalation lors d'une étude croisée à dose unique contrôlée par placebo menée chez 55 asthmatiques de 4 à 11 ans. Les mesures sérielles du VEMS — exprimées sous forme de pourcentage prévu du VEMS ajusté en fonction de la valeur initiale observée au cours des 6 heures suivant la dose — ont montré que le salbutamol HFA en aérosol pour inhalation, administré à raison d'une ou de deux inhalations, a eu un effet bronchodilatateur significativement plus important que celui observé avec le placebo correspondant.

Bronchospasme induit par l'effort

Dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 24 adultes et adolescents souffrant de bronchospasme induit par l'effort (BIE), l'administration unique de deux inhalations de salbutamol HFA 30 minutes avant l'activité physique a prévenu le BIE pendant l'heure suivant l'exercice (effet défini comme le maintien du VEMS à une valeur correspondant à 80 % de la valeur initiale, mesurée avant l'effort mais après la dose) chez 83 % des patients (20 sujets sur 24), amélioration qui, par comparaison, n'a été observée que chez 25 % des patients (6 sujets sur 24) sous placebo.

Certains des patients ayant participé à cet essai clinique prenaient également des stéroïdes en concomitance, par inhalation ou par voie intranasale (les stéroïdes oraux ou injectables n'étaient pas permis).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que, comparativement à l'isoprénaline, le salbutamol agit de préférence sur les récepteurs β_2 -adrénergiques. Même s'il est reconnu que ces derniers sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que le cœur en comporterait entre 10 % et 50 %. On ignore toutefois leur fonction précise à l'heure actuelle.

Les effets pharmacologiques des agonistes β -adrénergiques, salbutamol compris, sont en partie attribuables au fait qu'en se liant à ces récepteurs, ils stimulent la conversion de l'adénosine

triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate cyclique (AMPC) par l'adénylate cyclase, l'enzyme intracellulaire qui catalyse cette réaction. Or une augmentation des taux d'AMPC est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier par les mastocytes.

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

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

Chez le chat et le chien anesthésiés, l'administration de salbutamol a prévenu l'apparition du bronchospasme provoqué par la stimulation du nerf vague, sans entraîner d'effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Des études comparant l'effet du salbutamol à celui de l'isoprénaline sur des préparations de muscle papillaire de chien, de muscle de l'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain isolées ont révélé que l'effet du salbutamol sur les récepteurs β_1 du cœur est minime.

D'après les résultats de plusieurs études, l'effet inotrope et l'effet chronotrope du salbutamol sur des préparations d'oreillette de cobaye isolées sont, sur une base pondérale, respectivement 2000 à 2500 et 500 plus faibles que ceux de l'isoprénaline. Comparativement à ceux de l'orciprénaline, l'effet inotrope et l'effet chronotrope du salbutamol sont respectivement 40 et 4 fois moins puissants. Comme en témoigne la mesure du débit sanguin dans le membre postérieur du chien anesthésié, l'effet vasodilatateur du salbutamol sur les vaisseaux des muscles squelettiques est 5 fois moins puissant que celui de l'isoprénaline. Sur l'oreille de lapin perfusée, l'activité vasodilatatrice du salbutamol n'équivaut qu'à un dixième de celle de l'isoprénaline. Chez le chien, le salbutamol a augmenté le débit coronarien, ce qui, plus tard, s'est révélé être le résultat d'un effet vasodilatateur direct du salbutamol sur les artères coronaires.

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale (n)	DL ₅₀ orale (mg/kg)	DL ₅₀ intraveineuse (mg/kg)
Souris (10)	> 2000	72
Rat (10)	> 2000	60

Rat (n)	DL ₅₀ intrapéritonéale (mg/kg)
Nouveau-né (155)	216
À peine sevré (100)	524
Âgé de deux semaines (90)	437

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

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

Toxicité intermédiaire (4 mois)

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

Des chiens ont reçu deux fois par jour des doses croissantes de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg de salbutamol par voie orale. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, en particulier aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué dans les deux groupes après 16 semaines de traitement. La numération plaquettaire a augmenté après 8 semaines, à la plus forte dose. Aucune modification des paramètres biochimiques n'a été observée. La seule modification histologique significative a été l'apparition de corps amyloïdes dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'administration biquotidienne de 1 000 mcg de salbutamol par inhalation pendant 3 mois (sous forme d'aérosol contenant du CFC 11/12 comme propulseur) n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ou du cœur.

Toxicité à long terme

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu 2, 10 ou 50 mg/kg/j de salbutamol par voie orale pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/j pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/j pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que la fréquence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Aucune tumeur de ce genre n'a été observée chez la souris.

Pouvoir mutagène

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

Pouvoir carcinogène

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

Pouvoir tératogène

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

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

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

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

Lors d'une étude sur la reproduction menée chez des lapines blanches de Nouvelle-Zélande, la préparation contenant le sulfate de salbutamol et le HFA-134a a été associée à un élargissement de la partie frontale des fontanelles chez 6 des 95 (6 %) fœtus issus de mères ayant reçu une dose de 28 mcg/kg et chez 15 des 107 (14 %) fœtus issus de mères ayant reçu 149 mcg/kg (environ 2/5 et 2 fois, respectivement, la dose quotidienne maximale recommandée, en mg/m², chez l'être humain). Ces doses ont donné lieu à des concentrations plasmatiques d'environ 12 et 60 ng/mL, respectivement.

RÉFÉRENCES

1. Alexander DJ, Libretto SE. An overview of the toxicology of HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane). Human & Experimental Toxicology 1995(Sep); 14(9):715-20.
2. Libretto Se. A review of the toxicology of salbutamol (salbutamol). Arch Toxicol 1994; 68:213-216.
3. Salbutamol: A review. Drugs 1971; 4:274-302.
4. PROAIR HFA Prescribing Information, US-FDA. Date de révision : Mars 2012.
5. Monographie de VENTOLIN HFA par Santé Canada. Date de révision : 2 octobre 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-SALBUTAMOL HFA

Salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) en aérosol pour inhalation

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-SALBUTAMOL HFA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-SALBUTAMOL HFA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Seul un médecin peut vous prescrire ce médicament. N'en donnez jamais à une autre personne, car il pourrait lui causer du tort, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-SALBUTAMOL HFA est utilisé chez les adultes et les enfants de 4 ans et plus pour :

- soulager le bronchospasme;
- prévenir le bronchospasme;
- prévenir le bronchospasme induit par l'effort.

Le bronchospasme est une aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire.

On ignore si TEVA-SALBUTAMOL HFA est sûr et efficace chez les enfants de moins de 4 ans.

Les effets de ce médicament :

Le salbutamol fait partie d'un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs. Ce médicament produit une relaxation des muscles de la paroi des voies respiratoires du poumon, favorisant ainsi leur ouverture. Ce faisant, il entraîne un soulagement de l'oppression thoracique (serrements de poitrine), de la respiration sifflante et de la toux, et vous permet de respirer plus facilement.

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

N'utilisez pas TEVA-SALBUTAMOL HFA :

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir Les ingrédients non médicinaux sont :);
- ni pour le traitement du travail prématuré ou des fausses couches.

L'ingrédient médicinal est :

Le sulfate de salbutamol.

Les ingrédients non médicinaux sont :

L'HFA (HydroFluoroAlcane) et l'éthanol.

TEVA-SALBUTAMOL HFA est une suspension de salbutamol dans un gaz propulseur qui ne contient pas de CFC.

Prenez note que le symbole  signifie que l'agent propulseur de cet aérosol pour inhalation ne contient pas de chlorofluorocarbure (CFC).

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-SALBUTAMOL HFA se présente sous la forme d'un inhalateur contenant 100 mcg de salbutamol par inhalation. Cet inhalateur contient 200 inhalations et devrait être mis au rebut après ces 200 inhalations.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **AVANT** d'utiliser la solution TEVA-SALBUTAMOL HFA si vous :

- avez déjà cessé de prendre un médicament contre cette maladie parce que vous y étiez allergique ou qu'il vous causait des problèmes;
- êtes actuellement traité pour un problème de thyroïde;
- êtes actuellement traité pour l'hypertension ou un trouble cardiaque;
- souffrez du diabète;
- avez des antécédents de convulsions;
- présentez une diminution de la fonction rénale;
- avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez :
 - o des médicaments appelés dérivés de la xanthine (comme la théophylline),
 - o des corticostéroïdes pour traiter l'asthme,
 - o des comprimés qui stimulent l'excrétion d'urine (diurétiques);
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car la prise de TEVA-SALBUTAMOL HFA pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé; le médecin soupèsera les avantages qu'il y a à suivre le traitement par TEVA-SALBUTAMOL HFA pendant que vous êtes enceinte et les risques que cela présente pour l'enfant à naître;
- allaitez, car on ne sait pas si TEVA-SALBUTAMOL HFA passe dans le lait maternel.

Si vous n'obtenez plus un aussi bon soulagement de la respiration sifflante ou de l'oppression thoracique que d'habitude ou si l'effet du médicament dure moins de trois heures, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Si vous remarquez une aggravation soudaine de l'essoufflement et si votre respiration devient sifflante peu après la prise de votre médicament, dites-le à votre médecin le plus tôt possible. Il se pourrait que votre état pulmonaire se détériore et qu'il nécessite l'ajout d'un autre type de médicament.

Vous devriez toujours avoir à portée de la main d'autres médicaments contre l'asthme, de sorte que vous puissiez les utiliser immédiatement si vous faites une crise d'asthme.

Effets chez les enfants :

Les enfants peuvent présenter :

- des changements dans les habitudes de sommeil;
- des changements de comportement se manifestant notamment par de l'agitation et de l'excitabilité (hyperactivité);
- des hallucinations (perceptions visuelles ou auditives imaginaires).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, de même que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments utilisés en médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-SALBUTAMOL HFA :

- les antidépresseurs;
- les médicaments contre les allergies;
- les médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle, y compris le propranolol;
- les diurétiques (médicaments qui stimulent l'excrétion d'urine);
- les bronchodilatateurs, utilisés pour ouvrir les voies respiratoires (comme d'autres médicaments contre l'asthme);
- l'épinéphrine;
- la digoxine, un médicament pour le cœur;
- le disulfirame, un médicament utilisé pour traiter l'alcoolisme;
- le métronidazole, un antibiotique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

TEVA-SALBUTAMOL HFA **doit être pris par inhalation seulement**. Ne pas l'avaler.

Si vous utilisez également des corticostéroïdes pour inhalation :

- Utilisez toujours TEVA-SALBUTAMOL HFA en premier.
- Attendez quelques minutes,
- puis prenez ensuite votre corticostéroïde pour inhalation.

TEVA-SALBUTAMOL HFA devrait faire effet pendant 4 à 6 heures.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- les effets d'une (1) dose ne durent pas au moins 3 heures;
- vous observez une aggravation soudaine de votre essoufflement;
- vos symptômes s'aggravent;
- votre dose habituelle ne vous soulage pas;
- vous devez utiliser TEVA-SALBUTAMOL HFA plus souvent qu'auparavant.

Ces signes peuvent indiquer que votre asthme ou votre maladie pulmonaire s'aggravent. Le cas échéant, le médecin pourrait souhaiter réévaluer votre plan thérapeutique.

N'augmentez pas la dose ou le nombre de prises sans en parler à votre médecin, sans quoi vous pourriez vous sentir plus mal.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

- **Soulagement et prévention du bronchospasme :** 1 ou 2 inhalations toutes les 4 à 6 heures au besoin. En cas de crise plus grave, vous pouvez reprendre la même dose et consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.
- **Prévention du bronchospasme induit par l'effort :** 2 inhalations, 15 minutes avant l'effort.
Dose maximale – 8 inhalations par période de 24 heures.

Enfants de 4 à 11 ans

- **Soulagement et prévention du bronchospasme :** 1 inhalation toutes les 4 à 6 heures au besoin. Vous pouvez augmenter la dose à 2 inhalations au besoin. Suivez les directives de votre médecin.
- **Prévention du bronchospasme induit par l'effort :** 1 inhalation 15 minutes avant l'effort. Vous pouvez augmenter la dose à 2 inhalations au besoin. Suivez les directives de votre médecin.
Dose maximale – 4 inhalations par période de 24 heures.

NE PAS DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE

N'augmentez pas la dose de TEVA-SALBUTAMOL HFA ou le nombre de prises sans en parler à votre médecin, sans quoi vous pourriez vous sentir plus mal.

Si vous deviez être hospitalisé pour une opération, apportez votre aérosol-doseur avec vous et informez le médecin des médicaments que vous prenez.

Mode d'administration de TEVA-SALBUTAMOL HFA

Suivez les instructions ci-dessous attentivement. En cas de difficulté, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Pour retirer le maximum d'effets, il est très important que vous sachiez utiliser l'aérosol-doseur TEVA-SALBUTAMOL HFA adéquatement, afin que le médicament soit libéré correctement.

Lorsque vous utiliserez TEVA-SALBUTAMOL HFA pour la première fois, commencez par vaporiser 4 doses dans l'air, afin de vous assurer que l'aérosol-doseur fonctionne correctement. Faites de même si vous ne l'avez pas utilisé depuis plus de 2 semaines.

1. Retirez le capuchon qui recouvre l'embout buccal et laissez-le pendre par la courroie. Vérifiez que l'embout buccal est propre, à l'intérieur comme à l'extérieur.
2. Agitez l'aérosol-doseur vigoureusement.
3. Tenez l'aérosol-doseur à la verticale entre le pouce et l'index (ou le majeur), le pouce sous la base. Expirez profondément,

sans forcer.

4. Placez l'embout buccal entre vos dents et refermez vos lèvres par-dessus, sans le mordre. Prenez une grande inspiration par la bouche tout en appuyant sur le dessus de l'aérosol-doseur, afin de libérer une dose. Inspirez profondément et de façon régulière pendant la libération du médicament.
5. Enlevez votre index et retirez l'aérosol-doseur de votre bouche tout en retenant votre respiration. Gardez votre souffle aussi longtemps possible, sans forcer.
6. Si vous devez prendre une autre inhalation, maintenez l'aérosol-doseur en position verticale et répétez les étapes 2 à 5 après environ 30 secondes.
7. Pour éviter que la poussière ou d'autres débris ne salissent l'embout buccal, remettez toujours le capuchon en place lorsque vous avez terminé.

Point important : Prenez votre temps pour effectuer les étapes 3 et 4. En effet, il est important que vous inspiriez le plus lentement possible juste avant l'activation de l'aérosol-doseur. Les premières fois, exercez-vous devant un miroir. Si vous voyez une espèce de brouillard apparaître au-dessus de l'aérosol-doseur ou sur les côtés, recommencez à partir de l'étape 1.

Si le médecin vous a donné des instructions différentes de celles qui précèdent, conformez-vous à ses directives. Si vous éprouvez quelque difficulté que ce soit, communiquez avec lui.

Enfants — TEVA-SALBUTAMOL HFA doit être utilisé conformément aux directives du médecin, sous la supervision d'un adulte familier avec le fonctionnement de l'aérosol-doseur. Après avoir indiqué à l'enfant d'expirer (voir ci-dessus), l'adulte doit activer l'aérosol-doseur dès que l'inspiration commence. Il est recommandé d'employer un dispositif d'espacement si l'enfant a moins de 5 ans. Consultez votre médecin si votre enfant a de la difficulté à utiliser l'inhalateur.

Entretien

Afin d'éviter que la solution médicamenteuse s'accumule et bloque l'orifice de l'appareil, il est très important que l'aérosol-doseur en plastique demeure propre en tout temps. Ne tentez pas cependant de nettoyer la cartouche métallique et évitez qu'elle n'entre en contact avec l'eau. Si l'aérosol-doseur n'est pas nettoyé correctement, il est possible que l'appareil cesse de fonctionner.

Il faut nettoyer l'aérosol-doseur au moins une fois par semaine.

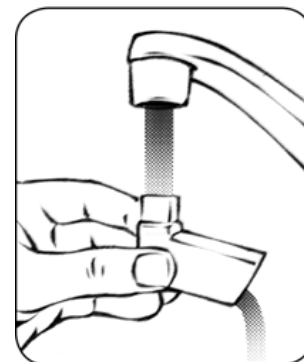
Instructions pour le nettoyage :

- Retirez la cartouche de l'aérosol-doseur et enlevez le capuchon qui recouvre l'embout buccal.
- Rincez l'aérosol-doseur en y faisant couler de l'eau tiède par la partie supérieure pendant 30 secondes (figure 1). Répétez ensuite cette étape, mais en faisant couler l'eau par l'embout buccal (figure 2).

Figure 1

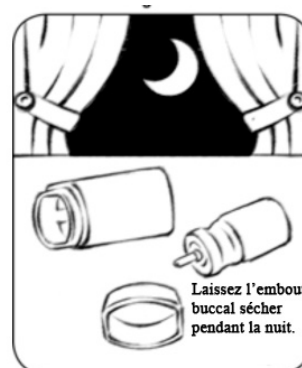


Figure 2



- Secouez ensuite l'appareil pour éliminer le plus d'eau possible. Vérifiez que l'embout buccal ne contient plus de médicament accumulé. Dans le cas contraire, répétez les étapes illustrées dans les figures 1 et 2.
- Laissez l'aérosol-doseur à l'air libre, afin qu'il sèche complètement (p. ex. pendant la nuit, comme le montre la figure 3).

Figure 3



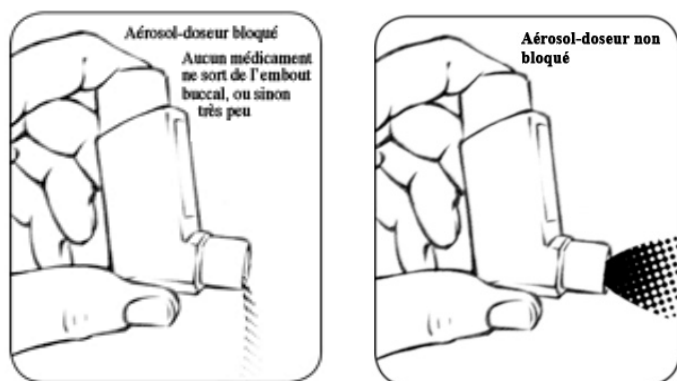
- Une fois l'aérosol-doseur sec, replacez la cartouche à l'intérieur et assurez-vous qu'elle soit fermement insérée. Agitez l'aérosol-doseur vigoureusement et vaporisez deux doses dans l'air, en direction opposée à votre visage. Remettez ensuite le capuchon sur l'embout buccal.

Que faire si l'aérosol-doseur se bloque?

L'accumulation de médicament peut causer un blocage de l'aérosol-doseur, ce qui risque davantage de se produire si la cartouche a été réinstallée avant que l'appareil ne soit complètement sec. Si l'aérosol-doseur est bloqué au point que la quantité de médicament qui sort de l'embout buccal est très faible ou nulle (figures 4 et 5), lavez l'appareil en suivant les étapes décrites sous « Instructions pour le nettoyage » ci-dessus.

Figure 4

Figure 5



Si vous devez utiliser votre aérosol-doseur avant que l'appareil ne soit complètement sec, agitez-le vigoureusement afin d'éliminer le plus d'eau résiduelle possible. Remplacez ensuite la cartouche à l'intérieur, puis vaporisez deux doses dans l'air, en direction opposée à votre visage. Prenez ensuite la dose prescrite, puis relavez l'aérosol-doseur une seconde fois et laissez-le à l'air libre jusqu'à ce qu'il soit complètement sec.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme. Apportez ce dépliant ou votre médicament avec vous pour que le personnel de l'hôpital ou du centre antipoison sache ce que vous avez pris.

Si, par accident, vous prenez une **dose plus importante que celle qui est prescrite**, vous ressentirez probablement des effets secondaires comme des battements cardiaques plus rapides, des maux de tête, des tremblements ou de l'agitation. Ces effets disparaissent généralement en quelques heures, mais vous devez en informer votre médecin aussitôt que possible.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, ne vous inquiétez pas; prenez la prochaine à l'heure prévue ou lorsque votre respiration devient sifflante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles:

Effets sur le cœur

- Hypertension

Effets sur le système nerveux

- Maux de tête
- Léger tremblement
- Sentiment d'anxiété ou d'irritabilité
- Sentiment de fatigue ou de faiblesse
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Hyperactivité chez les enfants
- Étourdissements, vertige
- Somnolence

Effets sur les muscles et les articulations

- Crampes musculaires
- Douleurs musculaires

Autres effets

- Toux
- Infection et/ou inflammation des voies respiratoires
- Diarrhée
- Nausées et vomissements
- Douleur ou malaise à la poitrine
- Bouffées vasomotrices (rougeur du visage)
- Difficulté à uriner
- Goût inhabituel dans la bouche
- Gorge sèche ou irritée

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare	Bronchospasme : Aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire peu après la prise de TEVA-SALBUTAMOL HFA			✓
	Réactions allergiques : Sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serremments de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Rare	Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) : faiblesse musculaire et spasmes musculaires		✓	
	Hallucinations chez les enfants : perceptions visuelles ou auditives imaginaires		✓	
Incon nue	Palpitations cardiaques, battements cardiaques plus rapides que normale, battements cardiaques irréguliers		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-SALBUTAMOL HFA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez ce médicament entre 15 °C et 25 °C. À moins d'avis contraire de la part du médecin, rappelez les médicaments dont vous n'avez plus besoin à la pharmacie.

Mise en garde : Le contenu de la cartouche est sous pression. Elle peut donc exploser sous l'effet de la chaleur. Ne pas immerger dans l'eau chaude ni mettre près d'un radiateur, d'un poêle ou de

toute autre source de chaleur. Ne pas perforer ou incinérer la cartouche, même une fois vide.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant. **NE LE JETEZ DONC PAS** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 20 mars 2018