

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-SALVENT IPRAVENT STERULES

solution pour inhalation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium

Chaque stérile contient 3 mg de sulfate de salbutamol [2,5 mg de salbutamol base] et 0,5 mg de bromure d'ipratropium anhydre [sous forme d'ipratropium monohydraté] dans 2,5 mL de solution salée

BRONCHODILATATEUR

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario M9L 1T9

Date de révision :
22 juin 2018

Numéro de contrôle : 215519

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE	16
MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ÉTUDES CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	39
RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR	40

Pr APO-SALVENT IPRAVENT STERULES

(Solution de sulfate de salbutamol et de bromure d'ipratropium)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Solution Chaque stérile de 2,5 mL contient 3 mg de sulfate de salbutamol (équivalent à 2,5 mg de salbutamol base) et 0,5 mg de bromure d'ipratropium anhydre (sous forme d'ipratropium monohydraté).	chlorure de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution pour nébulisation APO-SALVENT IPRAVENT STERULES (sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium) est indiquée pour le traitement du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

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

Enfants :

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. APO-SALVENT IPRAVENT STERULES n'est pas indiqué chez cette population de patients.

Patients âgés :

Les patients âgés peuvent utiliser APO-SALVENT IPRAVENT STERULES à la dose recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est contre-indiqué chez les patients :

- ayant des antécédents d'hypersensibilité aux composants du produit ou à l'atropine ou aux dérivés d'atropine. Pour la liste complète des ingrédients, consulter la section

[PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit;

- souffrant de tachyarythmies cardiaques et de myocardiopathie obstructive hypertrophique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le contenu des flacons monodose est destiné à l'inhalation seulement au moyen d'un dispositif de nébulisation approprié et ne doit pas être administré par voie orale ni parentérale.

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

Effets systémiques

Dans les conditions suivantes, de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES ne devrait être utilisé qu'après l'évaluation minutieuse des avantages par rapport aux risques : diabète sucré non maîtrisé, infarctus du myocarde récent et/ou trouble organique cardiaque ou vasculaire grave, hyperthyroïdie, phéochromocytome, risque de glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate, rétention urinaire. Il faut faire preuve de prudence avec les patients souffrant d'insuffisance coronaire, d'arythmies et d'hypertension, de troubles convulsifs et avec ceux qui répondent habituellement aux amines sympathomimétiques. Des décès ont été déclarés par suite de l'abus d'amines sympathomimétiques en inhalation, mais la cause exacte des décès est inconnue.

Utilisation excessive et utilisation en association avec des agents sympathomimétiques ou des antagonistes muscariniques

Comme c'est le cas avec d'autres bronchodilatateurs pour inhalation, APO-SALVENT IPRAVENT STERULES ne doit pas être utilisé plus souvent ou à des doses plus élevées que celles recommandées. L'administration concomitante de solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium et d'autres agents sympathomimétiques n'est pas recommandée étant donné que cette association peut entraîner des effets cardiovasculaires délétères. APO-SALVENT IPRAVENT STERULES ne doit pas être administré conjointement avec d'autres médicaments qui renferment un antagoniste muscarinique étant donné qu'une telle administration n'a pas fait l'objet d'étude et qu'un surdosage pourrait survenir (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))

Effets anticholinergiques

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments anticholinergiques, APO-SALVENT IPRAVENT STERULES doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé :

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints

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

Chez les patients souffrant de glaucome ou de chambres antérieures étroites, l'administration par nébuliseur d'une solution concomitante d'ipratropium/bêta₂-agoniste devrait être évitée à moins de prendre certaines mesures (p. ex., l'utilisation de lunettes de natation ou l'utilisation d'un nébuliseur avec embout buccal) afin d'assurer que la solution nébulisée n'entre pas en contact avec les yeux. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes de glaucome à angle fermé aigu (p. ex., douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos visuels ou images colorées associés à des yeux rouges causés par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Les patients devraient être avisés de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou de ces symptômes apparaît. Des gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Aggravation de la rétention urinaire :

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (p. ex., difficulté à uriner, miction douloureuse). Il faut indiquer aux patients de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Système cardiovasculaire

Les patients souffrant de cardiomyopathie hypertrophique devraient être surveillés étroitement, étant donné qu'ils peuvent présenter une augmentation du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte causant une surcharge au niveau du ventricule gauche.

Les agents sympathomimétiques tels que APO-SALVENT IPRAVENT STERULES peuvent occasionner des symptômes et/ou des effets cardiovasculaires chez certains patients, effets mesurés par le pouls, la tension artérielle. Des données de pharmacovigilance et d'articles publiés ont révélé des cas rares d'ischémie myocardique associés au salbutamol, l'un des composants d'APO-SALVENT IPRAVENT STERULES. De plus, les agents bêta-adrénergiques tels que le salbutamol, peuvent causer des changements à l'électrocardiogramme (ECG) notamment un aplatissement de l'onde T, une prolongation de l'intervalle QTc et une dépression du segment ST. Par conséquent, APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, surtout d'insuffisance coronaire, d'arythmies cardiaques et d'hypertension. On devrait aviser les patients souffrant d'une maladie cardiaque sous-jacente grave (p. ex., cardiopathie

ischémique, tachyarythmie ou insuffisance cardiaque grave) et recevant APO-SALVENT IPRAVENT STERULES pour traiter une maladie respiratoire de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur thoracique ou d'autres symptômes d'aggravation de la maladie cardiaque. On doit évaluer avec précaution les symptômes de dyspnée et de douleur thoracique, puisque ces symptômes peuvent avoir une cause respiratoire ou cardiaque.

Système endocrinien et métabolisme

Comme c'est courant avec les autres agents bêta-adrénergiques, le salbutamol peut provoquer des changements métaboliques réversibles; ceux-ci sont plus prononcés durant les perfusions du médicament et comprennent de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie.

Une hypokaliémie possiblement grave a été déclarée et peut être aggravée par l'hypoxie. L'hypokaliémie accroîtra la prédisposition aux arythmies cardiaques des patients traités à la digitale. Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques du potassium dans ces cas.

Des doses intraveineuses élevées de salbutamol peuvent aggraver un diabète sucré déjà existant et peuvent provoquer une acidocétose.

La pertinence de ces observations quant à l'utilisation d'APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est inconnue.

Appareil gastro-intestinal

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

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, y compris urticaire, œdème de Quincke, éruption, bronchospasme, anaphylaxie et œdème oropharyngé, peuvent survenir après l'administration du bromure d'ipratropium ou du sulfate de salbutamol. Lors d'études cliniques et après la commercialisation de produits à base d'ipratropium, des réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, prurit, œdème de Quincke de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris urticaire géante), laryngospasme et réactions anaphylactiques, ont été déclarées (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Si une telle réaction se produit, le traitement par APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être interrompu sur le champ et un autre traitement devrait être considéré (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ophtalmologie

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

Appareil rénal

Aggravation de la rétention urinaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Effets](#)

[anticholinergiques](#)).

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal :

Un bronchospasme paradoxal grave et possiblement mortel a été déclaré par des patients recevant des bêta₂-agonistes. Le cas échéant, le traitement par APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être interrompu immédiatement et un autre traitement devrait être instauré.

Dyspnée :

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

Populations spéciales

Femmes enceintes :

L'innocuité de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES durant la grossesse n'a pas été établie. Aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES chez des femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec APO-SALVENT IPRAVENT STERULES.

Le sulfate de salbutamol, composant de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES, s'est révélé tératogène chez les souris et les lapins lorsque l'inhalation de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain a été dépassée (voir la section [TOXICOLOGIE](#)).

Pour ce qui est du bromure d'ipratropium, des études non cliniques n'ont démontré aucun effet embryotoxique ni tératogène par suite de l'inhalation ou de l'administration intranasale de doses considérablement supérieures aux doses recommandées chez l'humain.

Étant donné que les résultats d'études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réaction chez l'humain, APO-SALVENT IPRAVENT STERULES ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque possible pour l'enfant à naître.

Travail et accouchement :

Bien qu'aucun rapport n'ait été signalé en ce qui concerne le salbutamol administré par inhalation pendant le travail et l'accouchement, l'administration intraveineuse de doses élevées de salbutamol peut inhiber les contractions utérines. Bien que cet effet soit extrêmement improbable par suite de l'utilisation de préparations en inhalation, il ne devrait pas être négligé. Certains rapports mentionnent que l'administration orale de salbutamol a retardé le travail avant terme. Toutefois, il n'existe aucune étude bien contrôlée démontrant que le salbutamol puisse interrompre le travail avant terme ou prévenir le travail à terme. La prudence est de mise à l'administration de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES à des patientes enceintes pour le soulagement d'un bronchospasme afin d'éviter toute interférence avec la contractilité utérine.

Mères allaitant :

Étant donné que le salbutamol est probablement excrété dans le lait maternel et en raison du risque de tumorigénicité du salbutamol démontrée lors d'études chez des animaux, le médecin doit décider si la mère doit cesser d'allaiter ou de prendre le médicament en fonction de l'importance du médicament pour la mère. Il n'a pas été établi si la présence du salbutamol dans le lait maternel est nocif pour le nouveau-né. Aucune étude spécifique n'a été effectuée quant à l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Il est peu probable qu'une quantité importante de bromure d'ipratropium soit transmise au nourrisson allaité, surtout lorsque le produit est administré par inhalation. Cependant, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est administré à des mères allaitant. Les avantages de l'utilisation de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES durant l'allaitement doivent donc être jugés comparativement aux effets possibles sur le nourrisson.

Enfants :

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. APO-SALVENT IPRAVENT STERULES n'est pas indiqué chez les enfants.

Patients âgés :

Les patients âgés peuvent utiliser APO-SALVENT IPRAVENT STERULES à la dose recommandée.

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

Aucune étude sur les effets de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, on devrait aviser les patients qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par APO-SALVENT IPRAVENT STERULES. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence durant la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent les manifestations indésirables susmentionnées, ils devraient éviter toute tâche possiblement dangereuse, comme conduire ou utiliser des machines.

Surveillance et tests de laboratoire

En raison de son contenu en salbutamol, l'administration de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances non médicinales destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES**Aperçu des manifestations indésirables d'origine médicamenteuse**

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES contient du salbutamol, un bêta- agoniste, et du bromure d'ipratropium, un anticholinergique.

L'administration du salbutamol peut être associée aux effets suivants :

- Bronchospasme paradoxal (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil respiratoire](#))
- Effets cardiovasculaires (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#) et [Système](#)

- [cardiovasculaire](#))
- Réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système immunitaire](#))
- Hypokaliémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#))

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

- Effets oculaires (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#) et [Ophtalmologie](#))
- Rétention urinaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Manifestations indésirables observées durant les études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques, les incidences des manifestations indésirables observées durant les études cliniques peuvent ne pas refléter les incidences observées dans la pratique et ne devraient pas être comparées aux incidences déclarées dans les études cliniques portant sur un autre médicament. Les données relatives aux manifestations indésirables provenant d'études cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables d'origine médicamenteuse et pour en évaluer l'incidence.

Les renseignements sur les manifestations indésirables associées à APO-SALVENT IPRAVENT STERULES (sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium) proviennent d'une étude randomisée menée auprès de 1 070 patients atteints de MPOC et traités avec soit sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium (222 patients), soit du bromure d'ipratropium et du sulfate de salbutamol (100 patients), soit du bromure d'ipratropium (327 patients) ou du sulfate de salbutamol (421 patients).

Les effets secondaires les plus fréquemment déclarés comprennent mal de tête, irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche, troubles du transit intestinal (y compris constipation, diarrhée et vomissements), nausée et étourdissements.

Les manifestations indésirables, qui, selon l'investigateur, pourraient possiblement être liées au traitement pharmacologique, ainsi que les manifestations indésirables qui ont été observées chez au moins un des patients de tous les groupes lors d'études cliniques contrôlées sont présentées aux tableaux suivants.

Tableau 1 : Incidence (pourcentage) de manifestations indésirables déclarées par au moins 1 % des patients par groupe de traitement, système organique et terme préféré

	Solution pour nébulisation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium N (%)	Ipratropium + Salbutamol N (%)	Ipratropium N (%)	Salbutamol N (%)
Nbre total de patients traités	222 (100)	100 (100)	327 (100)	421 (100)
Nbre total de patients déclarant des manifestations possiblement liées au traitement	24 (10,8)	15 (15,0)	34 (10,4)	47 (11,2)
Troubles cardiaques				
Hypertension	0	1 (1,0)	0	1 (0,2)
Troubles gastro-intestinaux				
Sécheresse de la bouche	4 (1,8)	3 (3,0)	7 (2,1)	9 (2,1)
Nausée	0	0	3 (0,9)	5 (1,2)
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	2 (0,9)	4 (4,0)	3 (0,9)	7 (1,7)
Étourdissements	1 (0,5)	2 (2,0)	0	3 (0,7)
Dysphonie	3 (1,4)	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Nervosité	1 (0,5)	1 (1,0)	0	8 (1,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2 (0,9)	2 (2,0)	6 (1,8)	1 (0,2)
Troubles cutanés et sous-cutanés				
Éruptions cutanées	0	1 (1,0)	0	2 (0,5)
Autres sens spéciaux				
Altération du goût	1 (0,5)	2 (2,0)	0	2 (0,5)

Tableau 2 : Nombre (pourcentage) de patients déclarant des manifestations indésirables¹ par groupe de traitement, système organique et terme préféré

	Solution pour nébulisation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium N (%)	Ipratropium + Salbutamol N (%)	Ipratropium N (%)	Salbutamol N (%)
Nbre total de patients traités	222	100	327	421
Manifestations possiblement liées au traitement	24 (10,8)	15 (15,0)	34 (10,4)	47 (11,2)

	Solution pour nébulisation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium N (%)	Ipratropium + Salbutamol N (%)	Ipratropium N (%)	Salbutamol N (%)
Organisme en général				
Frissons	0	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Odeur corporelle	0	0	0	1 (0,2)
Fatigue	0	0	1 (0,3)	2 (0,5)
Bouffées de chaleur	1 (0,5)	0	0	0
Œdème des jambes	1 (0,5)	0	0	0
Lombalgie	0	0	0	1 (0,2)
Symptômes pseudogrippaux	0	0	1 (0,3)	0
Douleur thoracique	0	0	1 (0,3)	0
Douleur	0	0	1 (0,3)	0
Appareil cardiovasculaire				
Insuffisance cardiaque	0	0	0	1 (0,2)
Syncope	0	0	0	1 (0,2)
Systèmes nerveux central et périphérique				
Somnolence	1 (0,5)	0	2 (0,6)	0
Confusion	0	0	0	1 (0,2)
Paresthésie	0	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Hypoesthésie	0	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Insomnie	0	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Appareil gastro-intestinal				
Diarrhée	0	0	0	1 (0,2)
Anorexie	0	0	0	1 (0,2)
Flatulence	0	0	0	1 (0,2)
Stomatite ulcérate	0	0	0	1 (0,2)
Salivation accrue	0	0	1 (0,3)	0
Troubles psychiatriques				
Agitation	1 (0,5)	0	0	0
Amnésie	0	0	0	1 (0,2)
Anxiété	0	0	0	1 (0,2)
Depression	0	0	1 (0,3)	0
Système immunitaire				
Candidose	1 (0,5)	0	0	0
Voies respiratoires inférieures				
Dyspnée	2 (0,9)	0	6 (1,8)	8 (1,9)
Bronchite	0	0	1 (0,3)	7 (1,7)
Expectoration accrue	1 (0,5)	0	2 (0,6)	3 (0,7)
Hémoptysie	0	0	0	1 (0,2)

	Solution pour nébulisation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium N (%)	Ipratropium + Salbutamol N (%)	Ipratropium N (%)	Salbutamol N (%)
Voies respiratoires supérieures	~	~	~	~
Rhinite	2	0	4	3 (0,7)
Pharyngite	~	~	~	~
Sens spéciaux	~	~	~	~
Altération du goût	1	2	0	2 (0,5)
Troubles de la vision	~	~	~	~
Conjonctivite	1	0	0	0

1 Aucun lien direct avec le traitement

Manifestations indésirables observées moins souvent durant les études cliniques (< 1 %)

Troubles de la vision : Vision anormale, douleur oculaire

Troubles cardiaques : Arythmie, palpitations, tachycardie, anomalies spécifiques à l'ECG

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Myalgie

Troubles du système nerveux : Tremblements

Troubles immunitaires : Infection fongique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Augmentation de la sudation, prurit, urticaire

Troubles de l'appareil urinaire : Fréquence urinaire, dysurie, rétention urinaire

D'autres manifestations indésirables observées avec le traitement par sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium comprenaient l'hypertension, la nervosité, la tachycardie, les tremblements, les palpitations, et la rétention urinaire, surtout chez les patients à risque.

D'autres manifestations indésirables observées avec le traitement par sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium comprenaient la fatigue, la douleur abdominale, la dyspepsie, une sinusite et la dysurie.

Manifestations indésirables d'origine médicamenteuse après la commercialisation

Une grande partie des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et

bêta2-sympathomimétiques de solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium. Comme c'est le cas pour tous les traitements par inhalation, solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium peut entraîner des symptômes d'irritation locale. Les manifestations indésirables d'origine médicamenteuse sont basées sur des données provenant de la pharmacovigilance suivant l'homologation du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés par catégorie de système organique avec sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium selon des données internationales sur l'innocuité, comprenant des données de pharmacovigilance, des rapports spontanés et des rapports de documentation, sont énumérés ci-dessous.

Troubles cardiaques : Fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, palpitations, arythmie, tachycardie, tachycardie supraventriculaire

Troubles de la vision : Glaucome, douleur oculaire, augmentation de la pression intra-oculaire, mydriase, vision trouble, difficulté d'accommodation visuelle, œdème de la cornée, hyperémie conjonctivale, halos

Troubles gastro-intestinaux : Œdème de la bouche, sécheresse de la bouche, nausée, trouble de la motilité gastro-intestinale, vomissements, irritation de la gorge, diarrhée, constipation, stomatite

Troubles généraux et affections au site d'administration : Asthénie

Troubles immunitaires : Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Tests et examens : Diminution de la tension artérielle diastolique, élévation de la tension artérielle systolique

Troubles métaboliques et alimentaires : Hypokaliémie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Spasme musculaire, myalgie, faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : Étourdissements, maux de tête, tremblements

Troubles psychiatriques : Trouble mental, nervosité

Troubles de l'appareil urinaire : Rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme, toux, dysphonie, laryngospasme, œdème pharyngé, sécheresse de la gorge, bronchospasme paradoxal

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Œdème de Quincke, hyperhidrose, réactions cutanées telles que éruption cutanée, prurit et urticaire

Dans des rapports de documentation portant sur les manifestations indésirables associées à l'emploi d'une solution pour nébulisation de bromure d'ipratropium ou de salbutamol utilisée seule ou en association, on fait mention de cas de goût inhabituel, de bronchite, d'angine, de sensation de tête légère, de somnolence, d'insomnie, de vertige, de stimulation du SNC, de faiblesse (asthénie), de prurit, de bouffées de chaleur, d'alopécie, de troubles gastro-intestinaux, de vomissements, de diarrhée, d'œdème, de constipation et de troubles urinaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger la solution APO-SALVENT IPRAVENT STERULES à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Aperçu

Chez les patients recevant d'autres médicaments anticholinergiques, APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être administré avec prudence, étant donné les effets additifs possibles. Les effets secondaires de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES peuvent être accentués par l'administration d'autres agents bêta₂-adrénergiques et des dérivés des xanthines.

L'administration concomitante chronique de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas fait l'objet d'études. Par conséquent, l'administration concomitante chronique de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium avec d'autres agents anticholinergiques n'est pas recommandée.

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

L'hypokaliémie peut entraîner une susceptibilité plus grande aux arythmies chez les patients recevant de la digoxine. Il est recommandé de surveiller les taux potassiques dans de telles situations.

Les changements à l'ECG et/ou l'hypokaliémie pouvant survenir par suite de l'administration de diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique (comme les diurétiques de l'anse ou les diurétiques thiazidiques) peuvent être aggravés par les bêta-agonistes, surtout si la dose recommandée du bêta-agoniste est dépassée. Même si l'importance clinique de ces effets est inconnue, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments à base de bêta-agoniste, comme sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium, et des diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique. Il faudra considérer surveiller les concentrations de potassium.

Il n'est pas recommandé d'administrer d'autres bronchodilatateurs sympathomimétiques, ni de l'épinéphrine, en association avec la solution pour nébulisation sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, peu importe la voie d'administration, ils devraient être utilisés avec prudence afin d'éviter des effets cardiovasculaires délétères. Cette association doit être déterminée en fonction de chaque cas et ne doit pas être administrée de façon routinière. Si une administration concomitante est nécessaire, il faudra alors

considérer un traitement de rechange.

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être administré avec beaucoup de prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement par ces agents, étant donné que l'effet du salbutamol sur le système vasculaire peut être accentué. On devrait considérer instaurer un autre traitement aux patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou des antidépresseurs tricycliques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Les bêta-bloquants et le salbutamol inhibent leurs effets mutuellement. L'administration concomitante de bêta-bloquants peut entraîner une diminution possiblement grave de l'effet bronchodilatateur.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

La posologie de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES (sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium) devrait être individualisée et la réponse du patient devrait être surveillée afin de déterminer s'il est nécessaire de prescrire plus d'un bronchodilatateur de façon régulière. On devrait aviser les patients de consulter un médecin ou de se rendre immédiatement à l'hôpital en cas de dyspnée aiguë ou s'aggravant rapidement et n'étant pas soulagée de façon adéquate par l'inhalation de doses additionnelles de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES.

La première étape du traitement des patients souffrant de bronchite chronique qui fument devrait être des conseils sur la désaccoutumance au tabac. La désaccoutumance au tabac produit des bienfaits symptomatiques et s'est révélée un avantage du point de vue du taux de survie, car elle permet de ralentir la progression de la bronchite chronique et de l'emphysème.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est d'une stérule (3 mg de sulfate de salbutamol [2,5 mg de salbutamol base] et 0,5 mg de bromure d'ipratropium anhydre [sous forme d'ipratropium monohydraté] dans 2,5 mL de solution) trois à quatre fois par jour.

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES en flacon monodose peut être administré au moyen d'un nébuliseur ou d'un ventilateur à pression positive intermittente.

Étant donné que les flacons monodose ne renferment aucun agent de conservation, le contenu du flacon devrait être utilisé dès qu'il est ouvert et un nouveau flacon devrait être utilisé chaque fois afin de prévenir toute contamination microbienne. Tout flacon monodose ouvert, endommagé ou à contenu partiel devrait être jeté.

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger APO-SALVENT IPRAVENT STERULES à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Mode d'emploi

Les flacons monodose doivent être utilisés à des fins d'inhalation seulement au moyen d'appareils de nébulisation appropriés et le contenu des flacons monodose ne doit pas être administré par voie orale ni parentérale. Il n'est pas nécessaire de diluer le contenu des flacons monodose avant la nébulisation.

Instructions de dilution

Au besoin, avant l'utilisation, les doses peuvent être diluées avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation pour obtenir un volume total de 3 à 5 mL, et utilisées immédiatement. Jeter toute solution non utilisée. Nébuliser pendant 10 à 15 minutes à un débit gazeux de 6 à 10 L/min. Répéter le traitement aux six heures si nécessaire.

SURDOSAGE

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, consulter le centre antipoison de la région.

Signes et symptômes

Les effets d'un surdosage devraient principalement être associés au salbutamol, puisqu'un surdosage aigu de bromure d'ipratropium est peu probable étant donné que le bromure d'ipratropium n'est pas bien absorbé par voie systémique après une administration par aérosol ou par voie orale. Les symptômes prévus d'un surdosage par bromure d'ipratropium (tels que la sécheresse de la bouche et les troubles d'accommodation visuelle) sont de nature bénigne et passagère. Cependant, en cas de signes d'une toxicité anticholinergique grave, des inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être administrés.

Les symptômes prévisibles de surdosage sont associés à une stimulation bêta-adrénergique excessive : tachycardie, palpitations, tremblements, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension, hypotension, élargissement de la pression différentielle, douleur angineuse, bouffées de chaleur et, dans des cas extrêmes, la mort subite.

Des cas d'acidose lactique ont été signalés lors de l'administration de doses thérapeutiques élevées, ainsi que dans le cas de surdosages par bêta-agoniste à courte durée d'action. Par conséquent, une surveillance afin de détecter un taux sérique élevé de lactate et, donc, une acidose métabolique (particulièrement en présence de tachypnée persistante ou qui s'aggrave malgré la résolution d'autres signes de bronchospasme tels que la respiration sifflante) peut être indiquée dans le cas d'un surdosage.

Traitement

Le traitement par APO-SALVENT IPRAVENT STERULES devrait être interrompu. La surveillance de l'équilibre électrolytique et acide-base devrait être considérée. Un traitement symptomatique et de soutien

est indiqué. La dialyse n'est pas un traitement approprié. L'administration judicieuse d'un bêta- bloqueur cardio-sélectif peut être considérée et devrait tenir compte du risque possible de bronchospasme.

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est l'association du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur bêta2- agoniste sulfate de salbutamol.

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire ayant des propriétés anticholinergiques (parasympatholytiques). Lors d'études non cliniques, il semblait inhiber les réflexes à médiation vagale en antagonisant l'action de l'acétylcholine, transmetteur libéré du nerf vagal. Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca⁺⁺ causée par l'interaction de l'acétylcholine sur le récepteur muscarinique de la musculature lisse bronchique. La libération de Ca⁺⁺ est elle-même influencée par le système du second messager composé de IP3 (inositol-triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

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

À la suite d'une inhalation, le début d'action se manifeste dans les 5 à 15 premières minutes pour atteindre un effet optimal en 1 à 2 heures. Sa durée d'action persiste pendant environ 2 heures de plus avec une diminution graduelle subséquente de son effet. L'effet bronchodilatateur est toujours apparent 8 heures après l'inhalation.

Salbutamol

Le salbutamol produit une bronchodilatation en stimulant les récepteurs bêta2-adrénergiques de la musculature lisse bronchique, entraînant ainsi le relâchement des fibres musculaires. Le salbutamol permet le relâchement de toute la musculature lisse depuis la trachée jusqu'aux bronchioles terminales et offre ainsi une protection contre les provocations par bronchoconstricteurs (comme la méthacholine et l'histamine). Cet effet se manifeste par l'amélioration de la fonction pulmonaire démontrée lors de la spirométrie. Une diminution mesurable de la résistance des voies aériennes survient de 5 à 15 minutes suivant l'inhalation de salbutamol. L'amélioration maximale de la fonction pulmonaire se produit 60 à 90 minutes après l'inhalation et un effet bronchodilatateur considérable persiste de 3 à 6 heures.

Solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium permet la libération simultanée de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pour un effet additif à la fois sur les récepteurs muscariniques et les récepteurs bêta2- adrénergiques des poumons, ce qui entraîne une bronchodilatation supérieure à celle obtenue avec chaque agent utilisé séparément.

Des études contrôlées menées auprès de patients présentant un bronchospasme réversible ont démontré que solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium exerçait un effet bronchodilatateur supérieur à celui de l'un ou l'autre de ses composants, et ce, sans potentialisation des effets indésirables.

Pharmacodynamie

Bromure d'ipratropium

Aucun signe de toxicité ne s'est manifesté à la suite de l'inhalation de fortes doses de bromure d'ipratropium par l'humain. De même, l'administration de 400 mcg de bromure d'ipratropium à 10 sujets bien portants n'a entraîné aucun changement manifeste du pouls, de la tension artérielle, la pression intraoculaire, la sécrétion salivaire, l'accommodation visuelle ou sur l'ECG. Dans une autre étude semblable, des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg administrées par inhalateur à des volontaires bien portants n'ont révélé aucun changement du pouls ou de la sécrétion salivaire.

Au cours d'études plus spécifiques, effectuées auprès de patients souffrant d'asthme et de bronchite chronique, des doses thérapeutiques normales n'ont provoqué aucun effet anticholinergique général.

Chez 14 patients recevant pendant 45 jours une dose de 40 mcg qid de bromure d'ipratropium ou 40 mcg qid de bromure d'ipratropium en association à 5 mg qid de fénotérol par voie orale, l'étude n'a révélé aucun changement de l'acuité visuelle, la pression intraoculaire, la dimension de la pupille ou l'accommodation visuelle. Des études sur la miction ont été effectuées auprès de 20 patients mâles recevant un placebo et une dose de 40 mcg tid de bromure d'ipratropium pendant 3 jours. Aucune différence notable du débit urinaire, de la durée globale d'écoulement et du temps avant l'atteinte d'un débit optimal n'a été constatée.

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

Étude sur la santé pulmonaire (Lung Health Study)

L'étude sur la santé pulmonaire (Health Lung Study) consiste en une étude clinique multicentres et randomisée ayant eu lieu d'octobre 1986 à avril 1994 en Amérique du Nord. Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité des programmes de désaccoutumance au tabac et l'administration de bronchodilatateur chez des fumeurs âgés de 35 à 60 ans souffrant de maladie pulmonaire obstructive

bénigne. L'objectif principal ou critère de fin d'essai était le taux d'amélioration et l'amélioration cumulative du VEMS sur une période de 5 ans.

Au total, 5 887 fumeurs (hommes et femmes) âgés de 35 à 60 ans présentant des signes spirométriques de maladie pulmonaire obstructive chronique ont été recrutés. Les participants ont été répartis au hasard à l'un des groupes suivants : (1) désaccoutumance au tabac et bronchodilatateur, (2) désaccoutumance au tabac et placebo, ou (3) aucune intervention.

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

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

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

Salbutamol

Lors d'études cliniques contrôlées, la fonction pulmonaire a commencé à s'améliorer 15 minutes après l'administration, tel qu'il a été déterminé par le débit maximum respiratoire médian (DMRM) et le VEMS. Les mesures de DMRM ont également démontré que l'amélioration quasi maximum de la fonction pulmonaire se produit entre 60 et 90 minutes après deux inhalations de salbutamol et qu'une amélioration cliniquement significative se poursuit généralement pendant 3 à 4 heures chez la plupart des patients. Lors d'études cliniques, certains patients asthmatiques ont présenté une réponse thérapeutique (soit un VEMS d'au moins 15 % au-dessus de la valeur initiale) qui était toujours évidente six heures après l'administration. L'efficacité continue du salbutamol s'est maintenue pendant une période de 13 semaines au cours des mêmes études cliniques.

Lors d'études cliniques, deux inhalations de salbutamol administrées environ 15 minutes avant un effort ont permis d'empêcher un bronchospasme causé par l'effort, tel qu'il a été démontré par le maintien du VEMS à environ 80 % des valeurs initiales chez la majorité des patients. Une de ces études a également évalué la durée de l'effet prophylactique suivant des épreuves d'effort répétées qui s'est révélée être de

quatre heures chez la majorité des patients et de six heures chez environ le tiers des patients.

La capacité du salbutamol à produire une bronchodilatation chez les humains a été démontrée lors de nombreuses études de spirométrie et de pléthysmographie. Lors d'une étude sur les effets du salbutamol sur la résistance des voies respiratoires, par suite d'une provocation à de l'acétylcholine en aérosol auprès de 12 patients, la résistance moyenne des voies respiratoires a augmenté de 250 %. Après l'administration de salbutamol en aérosol (200 mcg), la résistance moyenne des voies respiratoires a diminué à 78 % de la valeur initiale.

Des provocations au pollen de graminées ou à de la poussière domestique en aérosol auprès de cinq et huit patients, respectivement, ont accru la résistance de 265 % et de 255 % respectivement. L'administration de salbutamol a permis de diminuer la résistance des voies respiratoires aux valeurs initiales.

Des études cliniques contrôlées et d'autres études cliniques ont démontré que l'inhalation de salbutamol, tout comme les autres agonistes des récepteurs bêta-adrénérgiques, peut occasionner un effet cardiovasculaire significatif chez certains patients, tel que l'ont démontré des mesures du pouls, de la tension artérielle, des symptômes et des changements à l'ECG. Des accidents mortels ont été déclarés à la suite de l'utilisation excessive d'un agent sympathomimétique en inhalation; la cause exacte de ces accidents est inconnue.

Lorsque le salbutamol a été administré sous forme d'aérosol-doseur à six sujets volontaires sains, à raison de trois ou sept inhalations de 100 mcg, on a remarqué que trois inhalations de salbutamol n'avaient aucun effet sur le potassium sérique, alors que sept inhalations entraînaient une diminution du potassium sérique de 4,4 à 3,8 mEq/L. Par conséquent, la dose recommandée du salbutamol en aérosol (deux inhalations) ne devrait pas modifier les concentrations sériques du potassium.

L'utilisation prolongée de l'aérosol pour inhalation de salbutamol chez la majorité des patients n'a entraîné aucun changement significatif des tracés de l'ECG, de la glycémie, des fonctions hépatiques et rénales ni des valeurs hématologiques.

Les effets hémodynamiques du salbutamol administré par voie intraveineuse ont été étudiés chez des patients atteints d'une affection de la valvule mitrale. À la dose de 1 mcg/kg, le salbutamol a permis de réduire la pression aortique moyenne de 7 mmHg, d'augmenter le débit cardiaque de 0,6 L/minute et de réduire la résistance vasculaire systémique de 7 unités. Il n'a causé aucun changement du temps d'éjection ventriculaire gauche. À la dose de 2 mcg/kg, le salbutamol a accru la captation moyenne de l'oxygène de 21 mL/minute, rétrécissant la différence artério-veineuse en oxygène moyenne de 10 mL/minute. Le salbutamol n'a aucun effet sur le rapport ventilation-perfusion pulmonaire; par conséquent, contrairement à l'isoprénaline, il n'augmente pas l'hypoxie durant les crises aiguës d'asthme.

Pharmacocinétique

Bromure d'ipratropium

Absorption :

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

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

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

Distribution :

Des paramètres cinétiques décrivant la disposition de l'ipratropium ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques par suite de l'administration intraveineuse. Une diminution biphasique rapide des concentrations plasmatiques a été observée. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 176 L (2,4 L/kg). La liaison du médicament aux protéines plasmatiques est minimale (moins de 20 %). Des données non cliniques indiquent que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique ni placentaire.

Métabolisme :

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

Élimination :

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien. Dans une étude sur l'équilibre de l'élimination, l'élimination rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris le composé d'origine et tous les métabolites) était de 72,1 % après une administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration par voie orale et de 3,2 % après l'inhalation. La radioactivité totale éliminée par les fèces était de 6,3 % par suite d'une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration par voie orale et de 69,4 % après l'inhalation. Pour ce qui est de l'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, le médicament était éliminé principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la

radioactivité d'origine médicamenteuse (composé d'origine et métabolites) est de 3,6 heures. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

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

Au cours d'une étude pharmacocinétique croisée effectuée auprès de 12 hommes volontaires en santé et comparant le schéma d'absorption et d'excrétion d'une dose unique solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium à celui des deux principes actifs séparément, la nébulisation concomitante du bromure d'ipratropium et du sulfate de salbutamol n'a pas potentialisé l'absorption systémique de chaque composant.

Salbutamol

Absorption et distribution

Le salbutamol est rapidement et complètement absorbé par suite d'une administration par voie orale soit par la voie inhalée ou gastrique et sa biodisponibilité orale est d'environ 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de salbutamol de 492 pg/mL sont atteintes dans les trois heures suivant l'inhalation de bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol. Les paramètres cinétiques ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques suivant l'administration intraveineuse. Le volume apparent de distribution (V_z) est d'environ 156 L ($\approx 2,5$ L/kg). Seulement 8 % du médicament est lié aux protéines plasmatiques. Dans des études non cliniques, une portion d'environ 5 % de la concentration plasmatique du salbutamol se retrouvait dans le cerveau.

Cependant, cette quantité représente probablement la distribution de la substance dans le liquide extracellulaire du cerveau.

Après l'inhalation de doses recommandées de salbutamol, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Lors de l'administration de 100 mcg de salbutamol tritié en aérosol à deux sujets volontaires sains, les concentrations plasmatiques de radioactivité médicamenteuse étaient peu significatives 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. La concentration plasmatique de salbutamol est peut-être encore plus faible, étant donné qu'il n'y a aucune distinction faite entre le salbutamol et son métabolite principal, un ester de sulfate, lorsqu'il s'agit de la quantité de radioactivité médicamenteuse plasmatique. Lors d'une étude séparée, les concentrations plasmatiques de salbutamol étaient inférieures à la marge de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL chez dix enfants asthmatiques une heure après l'inhalation de 200 mcg de salbutamol.

Environ 10 % d'une dose de salbutamol administrée par inhalation est déposé dans les poumons. Quarante vingt-cinq pour cent du salbutamol restant administré par aérosol-doseur est avalé; toutefois, étant donné que la dose est faible (100 à 200 mcg), la quantité absolue de médicament avalé est trop faible pour avoir une signification clinique. Le salbutamol se lie faiblement aux protéines plasmatiques. Des résultats d'études effectuées chez des animaux indiquent que par suite d'une administration systémique, le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato- encéphalique, mais traverse le placenta, tel qu'il a été

démontré par un modèle de placenta humain isolé et perfusé *in vitro*. Entre 2 et 3 % du salbutamol est passé du côté maternel au côté fœtal du placenta.

Métabolisme et élimination :

Après une administration unique par inhalation, près de 27 % de la dose estimée administrée par embout buccal est excrété sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes. La demi-vie terminale moyenne est d'environ 4 heures, avec une clairance totale moyenne de 480 mL/min et une clairance rénale moyenne de 291 mL/min.

Le salbutamol est métabolisé dans le foie. Le salbutamol est métabolisé par conjugaison en salbutamol 4'-O-sulfate, dont l'activité pharmacologique est négligeable. Le salbutamol peut également être métabolisé par une désamination oxydative ou une glucuroconjugaison, ou les deux. Le R(-)-énantiomère du salbutamol (lévosalbutamol) est métabolisé de préférence et est donc éliminé de l'organisme plus rapidement que le S(+)-énantiomère. Par suite d'une administration intraveineuse, l'élimination urinaire était complète après environ 24 heures. La majorité de la dose était éliminée sous forme du composé d'origine (64,2 %) et sous forme de sulfate conjugué (12,0 %). Par suite d'une administration par voie orale, l'élimination par voie urinaire du médicament sous forme inchangée et sous forme de sulfate conjugué était de 31,8 % et de 48,2 % de la dose, respectivement.

Le salbutamol et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (> 80 %) et dans les fèces (5 à 10 %). Les concentrations plasmatiques sont peu importantes après l'administration de salbutamol par aérosol; la demi-vie plasmatique est de 3,8 à 7,1 heures.

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES

L'administration concomitante de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ne potentialise pas l'absorption systémique de chaque composant; par conséquent, l'activité additive de bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol s'explique par l'effet localisé combiné sur les poumons par suite de l'inhalation.

Populations et conditions particulières

Enfants

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. La MPOC ne survient pas chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium n'a pas fait l'objet d'étude auprès de patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Solution de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium n'a pas fait l'objet d'étude auprès de

patients souffrant d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les stériles non ouvertes de la solution pour nébulisation APO-SALVENT IPRAVENT STERULES doivent être conservées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne pas utiliser si la solution est décolorée. Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution pour nébulisation APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est une association de sulfate de salbutamol et de bromure d'ipratropium monohydraté. Ce produit d'association est une solution stérile pour inhalation. Chaque stérile de 2,5 mL contient 3,0 mg de sulfate de salbutamol (équivalent à 2,5 mg de salbutamol base) et 0,5 mg de bromure d'ipratropium anhydre (sous forme d'ipratropium monohydraté).

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau pour injection.

La solution pour nébulisation APO-SALVENT IPRAVENT STERULES (sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium) est offerte en bandes de 10 flacons monodose en plastique renfermant 3,0 mg de sulfate de salbutamol (équivalent à 2,5 mg de salbutamol base) et 0,5 mg de bromure d'ipratropium anhydre (sous forme d'ipratropium monohydraté) dans 2,5 mL de solution isotonique stérile pour inhalation ne contenant pas d'agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Solution pour inhalation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium est l'association de deux principes actifs, le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol.

Substance médicamenteuse

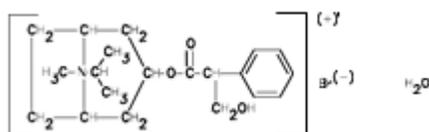
Dénomination commune : bromure d'ipratropium monohydraté

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

Formule moléculaire : C₂₀H₃₀NO₃Br

Masse moléculaire : 412,37 g/mol

Formule développée :



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

Substance médicamenteuse

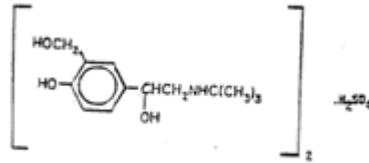
Dénomination commune : sulfate de salbutamol

Dénomination chimique : 1,3-benzènediméthanol, α^1 -[[[(1,1-diméthyléthyl) amino]méthyl]-4- hydroxy-, sulfate (2:1) (sel)

Formule moléculaire : (C₁₃H₂₁NO₃)₂H₂SO₄

Masse moléculaire : 567,7 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre cristalline d'une couleur de blanc à blanc cassé, soluble dans l'éthanol, modérément soluble dans l'eau et très soluble dans le chloroforme.

ÉTUDES CLINIQUES

Lors d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en parallèle de 85 jours, l'efficacité bronchodilatatrice de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium (222 patients) a été évaluée chez 652 patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) par rapport à ses composants, le bromure d'ipratropium (214 patients) et le sulfate de salbutamol (216 patients). Au cours de cette étude, sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium a produit des améliorations considérables de la fonction pulmonaire, démontrées par des augmentations du VEMS de 15 % ou plus par rapport à la valeur initiale. Il fallait en moyenne 15 minutes pour obtenir une augmentation du VEMS de 15 % dans chacun des groupes de traitement. sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium atteignait en moyenne son effet maximum en une heure, alors qu'il fallait de 1 à 2 heures pour le groupe recevant l'ipratropium et de 30 à 60 minutes pour le groupe recevant le salbutamol. La durée d'action moyenne de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium était de 3 à 5 heures, comparativement à 4 heures pour le bromure d'ipratropium et de 2 à 3 heures pour le sulfate de salbutamol.

Au cours d'une étude subséquente multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et en parallèle d'une durée de 90 jours, 195 patients atteints de MPOC ont reçu de façon aléatoire un traitement par nébuliseur à compression de salbutamol (2,5 mg - flacon monodose de 3 mL) et, soit 0,3 mL d'un placebo, 0,3 mL de solution de bromure d'ipratropium (Ipratropium) (500 mcg), 3 fois par jour pendant 3 mois. Au cours de cette étude, sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire, soit une augmentation du VEMS de 15 % ou plus comparativement aux valeurs de départ. L'augmentation du VEMS de 15 % survenait en moyenne 15 minutes suivant l'inhalation dans les deux groupes. L'effet maximum a été atteint en 1 à 2 heures pour le groupe de traitement Ipratropium /salbutamol comparativement à 1 heure dans le groupe recevant le traitement d'association placebo/salbutamol. La durée moyenne d'action a été de 5 à 7 heures pour le groupe recevant le traitement d'association Ipratropium /salbutamol comparativement à 3 à 4 heures pour le groupe placebo/salbutamol.

Ces études ont démontré que chaque composant de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium contribuait à l'efficacité de l'association, surtout durant les 4 premières heures suivant l'administration, et que sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium était considérablement plus efficace que le bromure d'ipratropium ou le sulfate de salbutamol administrés seuls.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est l'association du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur bêta₂-agoniste sulfate de salbutamol. Les mécanismes d'action de chaque composant décrits ci-dessous s'appliquent à APO-SALVENT IPRAVENT STERULES. Les deux médicaments font partie de la catégorie des bronchodilatateurs. L'administration simultanée d'un anticholinergique et d'un agent bêta₂-sympathomimétique a pour but de produire un effet bronchodilatateur plus prononcé que celui obtenu avec chaque agent administré seul à la posologie recommandée. L'efficacité de solution pour inhalation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium est probablement due à un effet localisé sur les récepteurs muscariniques et bêta₂-adrénergiques des poumons.

Bromure d'ipratropium

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

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

La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien a été inhibée efficacement par l'administration parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (0,001 à 0,032 mcg/kg), mais en administration par voie orale, la dose efficace augmentait à plus de 100 fois. Chez les chiens, l'administration en

aérosol d'environ 65 bouffées (40 mcg/bouffée) a inhibé à 50 % le débit salivaire. Chez le rat, les effets sur la sécrétion gastrique ont révélé une différence d'au moins 100 fois entre les doses efficaces entériques et sous-cutanées.

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

L'administration sous-cutanée du bromure d'ipratropium à des souris a inhibé les effets sécrétoires de l'oxitropium, antagoniste cholinergique. On a constaté des effets spasmolytiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalents et même supérieurs à ceux de l'atropine. Des tests *in vitro* effectués sur le rectum isolé de cobaye ont démontré que le bromure d'ipratropium pouvait inhiber les effets spasmogéniques de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais demeurait inefficace dans l'inhibition du spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques *in situ* sur des préparations biologiques de vessies et d'intestins de chien. Des doses intraveineuses de cette substance se sont révélées 500 fois plus puissantes que celles administrées par voie orale ou intraduodénale.

Salbutamol

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que le salbutamol agit de préférence sur les bêta₂-adréno-récepteurs. Même s'il est reconnu que ce sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, dans le cœur, il y en aurait entre 10 et 50 %, mais leur fonction précise n'est pas encore connue.

Les effets pharmacologiques des agonistes des bêta-adréno-récepteurs, dont le salbutamol, sont attribuables en partie à la stimulation par les récepteurs bêta-adrénergiques de l'adényl-cyclase, une enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP cyclique). Une augmentation du taux d'AMP cyclique est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération par les cellules, particulièrement les mastocytes, des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate.

Comme le laissent entendre les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu isolées, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur important chez l'animal entier. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol, à une dose i.v. de 100 mcg/kg, empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine. L'administration de salbutamol en aérosol (250 mcg/mL, durant une minute) à des cobayes a empêché l'induction d'un bronchospasme par l'acétylcholine sans causer d'effet chronotrope. Après l'administration de salbutamol par voie orale à des cobayes éveillés, la bronchodilatation a duré plus longtemps (en termes de temps moyen écoulé entre la provocation à l'acétylcholine et la dyspnée). L'effet protecteur s'est prolongé jusqu'à six heures.

Chez le chat et le chien anesthésiés, le salbutamol a empêché l'apparition du bronchospasme que provoque la stimulation du vague, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Des études sur des préparations isolées de muscle papillaire de chien, d'oreillette de cobaye et

de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet négligeable sur les récepteurs bêta₁-adrénergiques du cœur.

Dans de nombreuses études sur des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol a été, sur une base pondérale, de 2000 à 2500 fois moins inotrope que l'isoprénaline et 500 fois moins chronotrope. Comparé à l'orciprénaline, le salbutamol a été 40 fois moins inotrope et 4 fois moins chronotrope. Le salbutamol a été 5 fois aussi puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles du squelette, comme l'ont montré des études de débit sanguin effectuées sur le membre postérieur de chien anesthésié. Sur l'oreille de lapin perfusée, le salbutamol s'est révélé 10 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux. 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 coronaires.

Chez six chiens ayant eu un pontage cardiaque droit, le salbutamol, administré à raison de 25 mcg/kg, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien.

Dans des études chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens, des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées quand des bêta-agonistes et des méthylxanthines étaient administrés concurremment. La portée de ces résultats chez l'homme n'est pas établie.

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

TOXICOLOGIE

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES (sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium)

Études de doses uniques

La toxicité de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium après une seule inhalation a été évaluée chez des rats et des chiens. Après l'administration de doses jusqu'à la dose la plus élevée techniquement possible (rats : 887/5397 mcg/kg de bromure d'ipratropium/salbutamol, chiens : 164/861 mcg/kg de bromure d'ipratropium/salbutamol), aucune indication d'effets toxiques systémiques n'a été observée et cette association était bien tolérée sur le plan local. La DL₅₀ approximative suivant une administration intraveineuse a été calculée pour chaque substance et était de 12 à 20 mg/kg pour le bromure d'ipratropium et de 60 à 73 mg/kg pour le sulfate de salbutamol, selon l'espèce (souris, rat et chien).

Études de doses multiples

Inhalation (voie nasale) :

Chez des rats, l'inhalation d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pendant 2 semaines, à raison de doses maximales moyennes de 298/1 876 mcg/kg/jour, n'a produit aucune preuve de toxicité. L'augmentation du poids du cœur chez les mâles ayant reçu des doses élevées, en l'absence de signes histopathologiques, indiquait une réponse d'adaptation aux actions de

stimulation cardiaque connues des agents sympathomimétiques, dont le sulfate de salbutamol.

Inhalation (voie orale) :

Lors d'une étude de 14 jours, des chiens ont reçu une dose maximum de 110/575 mcg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol par inhalation, entraînant une tachycardie sinusale et des changements exagérés des ondes T (secondaires à la tachycardie) dans tous les groupes traités. L'incidence et l'ampleur de ces effets, constatés le premier jour de l'étude, n'ont pas été remarquées ni grandement diminuées à la fin de la deuxième semaine de traitement. Cinq des six chiens du groupe ayant reçu la dose moyenne (55/287 mcg/kg) ont présenté une fibrose interstitielle du muscle papillaire du ventricule gauche du cœur; cet effet n'a pas été constaté dans les groupes ayant reçu les doses faibles ou élevées. Une accumulation de glycogène dans le foie a été remarquée pour tous les niveaux de doses, mais son importance du point de vue toxicologique n'était pas certaine.

Lors d'une autre étude de doses multiples sur l'inhalation, des chiens beagle ont été exposés pendant 14 jours à des doses d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pouvant atteindre 56/348 mcg/kg dans le but d'évaluer la cardiotoxicité de cette association par rapport à chaque composé séparément. Cette étude n'a révélé aucune preuve d'interaction entre le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol. Les changements cardiaques constatés au cours de cette étude (fréquence cardiaque accrue et changements des tracés électrocardiographiques) étaient pratiquement identiques chez les groupes ayant reçu l'association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol et chez ceux ayant reçu la même dose de sulfate de salbutamol seulement.

Deux études de 13 semaines sur la toxicité relative à l'inhalation d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ont été menées chez des rats et des chiens. Ces études ont révélé que le cœur était l'organe cible. Chez les rats, l'administration de doses de 34/197 à 354,5/2 064 mcg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol a produit une augmentation du poids cardiaque non fonction de la dose (sans corrélation histologique). Chez les chiens, l'administration de doses de 32/198 à 129/790 mcg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol a entraîné une légère augmentation de la fréquence cardiaque et, aux doses plus élevées, des cicatrices pouvant être décelées à l'histopathologie et/ou une fibrose du muscle papillaire du ventricule gauche, parfois accompagnée de minéralisation.

Les données cardiovasculaires obtenues dans les études susmentionnées doivent être considérées tout comme les effets connus des bêta-agonistes, notamment le salbutamol. Le profil toxicologique du bromure d'ipratropium est également connu depuis longtemps et est caractérisé par des effets anticholinergiques typiques, dont une sécheresse des muqueuses de la tête, une mydriase, une kératoconjonctivite sèche (sécheresse des yeux) chez les chiens seulement, une diminution du tonus et une inhibition de la motilité gastro-intestinale (rats).

Génotoxicité

Solution pour inhalation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium n'a démontré aucune activité génotoxique lors d'études *in vitro*.

Immunotoxicité

Aucun signe d'effet immunotoxicologique causé par solution pour inhalation de sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium ou un ou l'autre de ses ingrédients actifs n'a été observé.

BROMURE D'IPRATROPIUM

Études de doses uniques

VALEUR DE DL ₅₀ POUR L'IPRATROPIUM			
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

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

Dans une étude sur la toxicité de doses uniques, des solutions de bromure d'ipratropium à 4 et à 8 % 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 de bromure d'ipratropium) 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 bouffées (4 mg) de bromure d'ipratropium sans changement sur l'ECG et sans provoquer d'insuffisance cardiaque. Des diminutions de la fréquence cardiaque ont toutefois été observées. Des résultats semblables ont été notés chez des chiens recevant du bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse (à un rythme de 10 mg/kg/minute) allant jusqu'à 1 550 mg/kg ou 1 000 mg/kg en plus de 200 bouffées de placebo en inhalateur. Des baisses de la tension artérielle ont été également observées au cours de ces essais.

Une étude sur la tolérance de doses uniques a été effectuée chez des rats avec des doses allant jusqu'à 160 bouffées (3,2 mg) de bromure d'ipratropium en inhalateur. Aucun décès n'a été constaté.

Études de doses multiples

Voie orale :

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

Dans une autre étude d'une durée totale de 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 réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids. Trois chiens, sur un total de 6 sont décédés lorsque la dose a été portée de 150 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. Ces effets étaient reliés à la dose administrée.

Voie sous-cutanée :

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

Une étude de 4 semaines chez des chiens recevant des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (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 réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids ont également été observées. Un des chiens parmi le groupe recevant la forte dose est décédé. L'examen des viscères 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.

Administration par inhalation :

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

subséquentes.

Quatre singes rhésus ont reçu en inhalation 500 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 en inhalation des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 mcg/jour pendant 6 semaines. Les tests comprenaient des mesures du taux de transport muco-ciliaire et du battement ciliaire. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Voie orale :

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

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens aux doses de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la croissance du poids corporel a été constatée chez les animaux recevant les doses les plus élevées. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été déclarés chez tous les groupes traités. On a observé une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale, cette dernière 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 :

Une étude d'une durée 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 sur la fréquence du battement ciliaire, la mécanique respiratoire et des gaz du sang. La seule donnée manifeste a été une diminution du taux de croissance reliée à la dose administrée chez les animaux mâles.

Une étude d'une durée de 6 mois sur la toxicité a été effectuée chez des singes rhésus suivant 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 du battement ciliaire et des gaz du sang.

Mutagénicité

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

Pouvoir carcinogène

Le bromure d'ipratropium a été évalué séparément pour en déterminer les propriétés néoplasiques dans le cadre de plusieurs études sur le pouvoir carcinogène. 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 l'administration de doses orales de bromure d'ipratropium ne provoque aucun effet carcinogène chez des souris et des rats.

Génotoxicité

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

Études sur la reproduction

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

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

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

Une étude sur la fertilité a été effectuée chez des rats recevant des doses orales de 5, 10 et 500 mg/kg administrées au cours des 60 jours précédant la gestation et au début de la gestation. Chez 8 des 20 couples, il y a eu un retard de fertilité suivant l'administration d'une dose de 500 mg/kg. Cette dose 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.

Outre ces observations, les études menées avec le sulfate de salbutamol et le bromure d'ipratropium n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans la marge de toxicité maternelle. Le bromure d'ipratropium n'a pas influencé la fertilité de rats mâles ou femelles à des doses orales pouvant atteindre 50 mg/kg (environ 3400 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en mg/m²). Des études sur la reproduction menées

avec le salbutamol sur des rats n'a révélé aucun signe de fertilité anormale.

SALBUTAMOL

Études de doses uniques

ESPÈCES	(n)	DL ₅₀ ORALE	ESPÈCES	(n)	DL ₅₀ I.V.
Souris	(10)	> 2 000 mg/kg	Souris	(10)	72 mg/kg
Rat	(10)	> 2 000 mg/ kg	Rat	(10)	60 mg/kg
(n) DL50 INTRAPÉRITONÉALE CHEZ LE RAT					
Nouveau-né	(155)				216 mg/kg
Nouvellement sevré	(100)				524 mg/kg
Deux semaines	(90)				437 mg/kg
Légende : (n) - Nombre d'animaux					

La fréquence respiratoire chez les animaux traités au 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 quatre 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.

Études de doses multiples

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Des rats ont reçu, deux fois par jour, des doses de salbutamol par voie orale croissant de 0,5 mg/kg jusqu'à 25 mg/kg. Aucune modification hématologique significative n'a été enregistrée, sauf une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de l'activité SGOT étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses élevées, les hypophyses contenaient une plus grande quantité de matériel PAS-positif dans la fente hypophysaire.

Des chiens ont reçu, deux fois par jour, per os, des doses croissant de 0,05 mg/kg jusqu'à 12,5 mg/kg. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses élevées. Le nombre de leucocytes a diminué après seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. Le nombre de plaquettes a augmenté après huit semaines, à la plus forte dose. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amyloïdes dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de 1 000 mcg de salbutamol en aérosol deux fois par jour pendant 3 mois n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ou du cœur.

Toxicité à long terme

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, per os, 2, 10 et 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/jour, pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que l'incidence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Chez la souris, aucune tumeur de ce genre n'a été observée.

Mutagénicité

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

Pouvoir carcinogène

Les propriétés néoplasiques du sulfate de salbutamol et du bromure d'ipratropium ont fait l'objet d'évaluations distinctes dans le cadre de plusieurs études sur le pouvoir carcinogène. L'administration orale de sulfate de salbutamol à des doses plus de 20 fois la dose quotidienne maximale par inhalation recommandée chez les humains a entraîné une augmentation de l'incidence de léiomyome du mésovarium chez les rats, mais pas chez les souris, les hamsters ni les chiens. L'apparition de léiomyomes pouvait être évitée avec l'administration simultanée de bêta-bloquants. Ces effets ont été observés chez certaines espèces seulement et n'ont donc aucune pertinence clinique, et ne justifient ainsi aucune restriction de l'emploi clinique du sulfate de salbutamol.

Études sur la reproduction

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez les souris après l'administration de doses correspondant à 14 fois la dose en aérosol pour les humains; après l'administration de doses sous-cutanées correspondant à 0,2 fois la dose orale maximum pour les humains (enfant d'un poids de 21 kg); et après l'administration de doses sous-cutanées correspondant à 0,4 fois la dose orale maximum pour les humains.

L'administration sous-cutanée de doses élevées de sulfate de salbutamol a provoqué des fissures palatines chez des souris à des doses correspondant à la dose quotidienne maximale par inhalation recommandée chez l'humain (mg/m²). Cependant, ce phénomène est bien connu et se manifeste aussi après l'administration d'autres agents bêta-agonistes. On suppose dès lors que cet effet est causé par une augmentation du taux de corticostérone chez la mère et peut être considéré comme une conséquence du stress généralisé et n'ayant aucune pertinence pour les autres espèces. Outre ces observations, les études menées avec le sulfate de salbutamol n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans la marge de toxicité maternelle.

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de 0,5, 2,32, 10,75 et 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucune anomalie significative chez les fœtus. À la plus forte dose, cependant, il y a eu augmentation de la mortalité néonatale. Des études sur la fonction reproductrice des rats n'ont révélé aucune atteinte à la fertilité.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, per os, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 et 10,75 mg/kg/jour. À la dose de 50 mg/kg/jour, soit

l'équivalent de 2 800 fois la dose maximale par inhalation, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

Génotoxicité

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

RÉFÉRENCES

1. Brown I.G., Chan C.S., Kelly C.A., *et al.* Assessment of the Clinical Usefulness of Nebulised Ipratropium Bromide in Patients with Chronic Airflow Limitation. *Thorax* 1984; 39:4:272- 276.
2. Leitch AG *et al.* Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. *Br.Med.J.* 1976; 1: 365-7.
3. Ipratropium bromide. In: Martindale: the complete drug reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press, 787 (2005).
4. Ensing K, Zeeuw RA de, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration.. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36(2):189-194.
5. Ensinger HA, Wahl D, Brantl V. Radioreceptor assay for determination of the antimuscarinic drug ipratropium bromide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 33, 459 - 462 (1987).
6. Morgan DJ, Paull JD, Richmond BH, Wilson-Evered E, Ziccone SP. Pharmacokinetics of intravenous and oral salbutamol and its sulphate conjugate. *Br J Clin Pharmacol* 22 (5), 587 - 593 (1986).
7. Boulton DW, Fawcett JP. Enantioselective disposition of salbutamol in man following oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 41, 35 - 40 (1996).
8. Libretto SE. A review of the toxicology of salbutamol (albuterol). *Arch Toxicol* (1994) 68: 213-216.
9. Iida H, Kast A, Tsunenari Y, Asakura M. Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate. *Teratology* 1988;38:15-27.
10. Product Monograph - Combivent (Ipratropium Bromide and Salbutamol Sulfate) Nebulizer Solution, 0.5 mg of Ipratropium Bromide anhydrous [as monohydrate] and 3.0 mg Salbutamol Sulfate [2.5 mg Salbutamol base] in 2.5 mL, bronchodilator, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., 5180 South Service Road, Burlington, Ontario, November 25, 2015 Control No: 186512.

RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

Pr APO-SALVENT IPRAVENT STERULES
solution pour inhalation de sulfate de salbutamol et
bromure d'ipratropium

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre APO-SALVENT IPRAVENT STERULES et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est utilisé pour soulager la respiration sifflante ou l'essoufflement qui sont causés par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème).

Comment agit ce médicament :

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est l'association de deux bronchodilatateurs : le bromure d'ipratropium (un anticholinergique) et le salbutamol (un bêta-agoniste). APO-SALVENT IPRAVENT STERULES agit en décontractant les muscles entourant les bronches (voies respiratoires menant aux poumons) et vous permettant ainsi de mieux respirer.

Vous connaissez peut-être déjà un de ces bronchodilatateurs, ou peut-être même les deux, étant donné qu'ils sont déjà offerts séparément, sur ordonnance, sous le nom de bromure d'ipratropium et de salbutamol.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre APO-SALVENT IPRAVENT STERULES :

- si vous êtes allergique au bromure d'ipratropium ou à d'autres médicaments anticholinergiques (qui renferment de l'atropine ou des dérivés de l'atropine), au sulfate de salbutamol ou à tout autre composant de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES (voir « Ingrédients non médicinaux »);
- si votre cœur bat rapidement ou de façon irrégulière ou si le volume de votre cœur est plus gros en raison de diverses affections;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans.

Ingrédients actifs :

Bromure d'ipratropium monohydraté et sulfate de salbutamol.

Ingrédients non médicinaux :

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau pour injection.

Présentation :

La solution pour nébulisation APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est offerte en bandes de 10 stérules monodose en plastique renfermant 3 mg de sulfate de salbutamol (équivalent à 2,5 mg de salbutamol base) et 0,5 mg de bromure d'ipratropium anhydre (sous forme d'ipratropium monohydraté) dans 2,5 mL de solution isotonique stérile pour inhalation ne contenant pas d'agent de conservation.

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES est utilisé pour inhalation au moyen d'un respirateur ou d'un nébuliseur à compression.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

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

AVANT d'utiliser APO-SALVENT IPRAVENT STERULES, vous devriez mentionner à votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou désirez le devenir;
- allaitez;
- recevez un traitement pour une affection thyroïdienne ou surrénale;
- recevez un traitement pour une tension artérielle élevée, une angine ou un problème cardiaque;
- êtes atteint de diabète;
- avez une faible concentration de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez les médicaments suivants :
 - dérivés de la xanthine, tels que la théophylline
 - stéroïdes pour traiter l'asthme
 - diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'urine)

- avez des problèmes oculaires tels que le glaucome ou une douleur oculaire;
- prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux, ou tout médicament vendu sans ordonnance;
- avez de la difficulté à uriner;
- avez une hypertrophie (élargissement) de la prostate;
- avez des réactions allergiques ou des allergies alimentaires ou médicamenteuses;
- avez des antécédents de convulsions (tremblements incontrôlables ou crises épileptiques);
- êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

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

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES 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.

L'administration de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES IPRAVENT peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

- digitale;

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

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

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

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

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

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

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

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

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES ne devrait être utilisé qu'avec un nébuliseur en bon état de

fonctionnement et entretenu régulièrement ou au moyen d'un respirateur à pression positive intermittente. Avant d'amorcer le traitement, vous devez bien connaître le mode d'emploi et d'entretien de votre nébuliseur. Il n'est pas nécessaire de diluer le contenu des stérules monodose avant la nébulisation.

Non recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Dose habituelle pour les adultes :

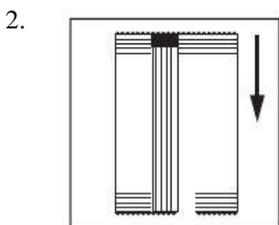
La posologie recommandée est d'un stérule monodose (0,50 mg de bromure d'ipratropium (sous forme de bromure d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) dans 2,5 mL) trois à quatre fois par jour.

Si vos symptômes respiratoires ne sont pas soulagés après l'utilisation d'un stérule monodose, il pourrait être nécessaire d'inhaler le contenu d'un autre stérule monodose. Le cas échéant, vous devriez communiquer avec votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus près de chez vous.

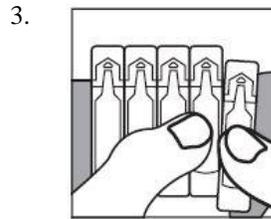
Votre médecin ou votre pharmacien vous dira comment préparer votre solution d'inhalation APO-SALVENT IPRAVENT STERULES. Votre médecin ou votre pharmacien vous recommandera peut-être d'utiliser une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour diluer la solution APO-SALVENT IPRAVENT STERULES. Si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

Lire et suivre attentivement les directives ci-dessous :

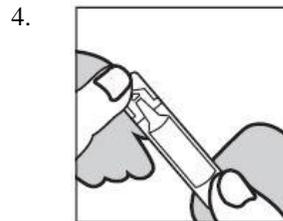
1. Le contenu des stérules APO-SALVENT IPRAVENT STERULES doit être inhalé au moyen d'un nébuliseur. N'ouvrez pas le sachet en aluminium à moins d'avoir besoin des stérules.



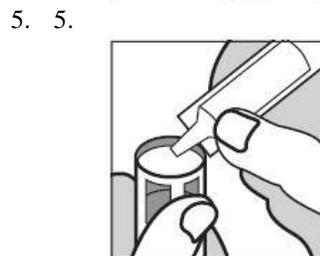
Pour ouvrir le sachet, déchirez la pellicule d'aluminium au centre et tirez vers le bas. N'enlevez pas complètement la pellicule du sachet. Retirez les stérules.



Pour détacher un stérule d'APO-SALVENT IPRAVENT STERULES, tirez un stérule vers le bas tout en tenant les autres fermement. Remplacez les stérules restantes dans le sachet en aluminium, et remettez le sachet dans la boîte.



Pour ouvrir un stérule, tenez-la fermement par le haut et tournez la partie inférieure. Il est important d'utiliser le contenu de la stérule le plus tôt possible après son ouverture.



Placez l'ouverture de la stérule dans la chambre du nébuliseur et pressez délicatement. Exprimez le contenu de la stérule dans la chambre du nébuliseur. Si votre médecin vous a recommandé de ne pas utiliser tout le contenu d'une stérule, utilisez une seringue pour prélever la dose prescrite. Le reste de la solution dans la stérule doit être jeté.

6. Si votre médecin vous a recommandé d'utiliser une autre solution pour inhalation en association avec la solution APO-SALVENT IPRAVENT STERULES, ajoutez la quantité appropriée de cette autre solution dans la chambre du nébuliseur.

7. Si votre pharmacien ou votre médecin vous a indiqué d'ajouter une solution de chlorure de sodium dans la chambre du nébuliseur, faites-le au moyen d'une seringue.

8. Agitez délicatement la chambre du nébuliseur et raccordez-la à l'embout buccal ou au masque facial. Raccordez ensuite le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à l'oxygène, puis commencez le traitement.

9. Inspirez calmement et profondément par le masque ou l'embout buccal jusqu'à ce qu'aucune vaporisation ne se forme dans la chambre du nébuliseur. Ce procédé prend habituellement 10 à 15 minutes.

Il est très important de placer le masque facial de façon à ce qu'aucune vaporisation n'entre en contact avec les yeux.

10. Suivez les directives fournies par les fabricants du nébuliseur et de la pompe à air pour le mode d'emploi et l'entretien de ces mécanismes. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial propres afin de minimiser les risques de contamination microbienne.
11. Les stérules doivent être conservées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) à l'abri de la chaleur et de la lumière. Jetez les stérules inutilisées d'un sachet en aluminium ouvert depuis trois mois.

Vous devez utiliser le contenu du stérule dès qu'il est ouvert et utiliser un nouveau stérule chaque fois afin de prévenir toute contamination (croissance de microorganismes nocifs). Jetez tout stérules monodose ouvert, endommagé ou à contenu partiel.

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

Surdosage :

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

Omission de dose :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- respiration sifflante après l'inhalation;
- mal de tête, étourdissements;
- nausées (mal de cœur), problèmes digestifs comme la constipation, la diarrhée et les vomissements;
- troubles musculaires tels que crampes, faiblesse, douleur, sensation de faiblesse, tremblements;
- nervosité;

- trouble mental;
- anomalies au niveau du timbre de la voix;
- augmentation de la sudation;
- bronchite et infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche ou de la gorge, mauvais goût dans la bouche (vous pouvez sucer un bonbon ou vous rincer la bouche).

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais goût persistent, ou si vous êtes constipé pendant une période prolongée.

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES contient un bêta-agoniste et la prise d'un autre bêta-agoniste (fénotérol, salbutamol, etc.) pourrait avoir des effets indésirables sur le cœur, les poumons et le système circulatoire. Par conséquent, ne pas prendre d'autres bronchodilatateurs pour inhalation avec APO-SALVENT IPRAVENT STERULES, à moins d'avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

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

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

APO-SALVENT IPRAVENT STERULES peut causer des résultats anormaux à des tests sanguins visant à détecter une hypokaliémie et/ou une acidocétose. Votre médecin décidera si des tests sanguins doivent être effectués et en interprétera les résultats.

Si vous avez des questions concernant APO-SALVENT IPRAVENT STERULES ou votre nébuliseur, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE

Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et obtenez

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE

		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	des soins médicaux d'urgence
Peu fréquent	Bronchospasme : respiration sifflante plus prononcée ou oppression thoracique, difficulté à respirer, quintes de toux			√
	Essoufflement			√
	Hypotension ou hypertension, changements de la tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère			√
	Éruption cutanée			√
Rare	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, sensation d'étranglement due à l'enflure des muscles entourant les cordes vocales			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE

	Battement de cœur rapide ou irrégulier / douleur thoracique			√
	Troubles oculaires : apparition ou aggravation d'une pression intra-oculaire, douleur ou inconfort oculaire, vision trouble, halos ou images colorées, ou rougeur des yeux			√
	Rétention urinaire : mictions difficiles, douloureuses ou fréquentes, jet d'urine faible ou goutte à goutte			√
	Douleur, faiblesse, ou spasmes musculaires; paralysie			√
	Ischémie myocardique : diminution de l'irrigation sanguine dans le muscle cardiaque causant l'angine (douleur thoracique), essoufflement, ou crise cardiaque			√
	Angor : douleur à la poitrine			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE

	<p>Faible concentration de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise</p>			✓
--	--	--	--	---

publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 22 juin 2018

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

ENTREPOSAGE

Les stérules doivent être conservées à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) à l'abri de la chaleur et de la lumière. Jetez les stérules inutilisées d'un sachet en aluminium ouvert depuis trois mois. Garder hors de la portée de et de la vue 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/declaration-effets-indesirables.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.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de APO-SALVENT IPRAVENT STERULES :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez 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