

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-SALBUTAMOL HFA**

salbutamol en inhalateur pressurisé, suspension, norme du fabricant

100 mcg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) / vaporisation

dosée

Bronchodilatateur

(agoniste des récepteurs β 2-adrénergiques)

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
Canada M9L 1T9

Date de révision :
25 juin 2021

N° de contrôle de la présentation : 252563

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	16
TOXICOLOGIE.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

Pr APO-SALBUTAMOL HFA

salbutamol en inhalateur pressurisé, suspension, norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Inhalateur pressurisé, suspension / 100 mcg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)	HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants (4 ans et plus) :

APO-SALBUTAMOL HFA (suspension de salbutamol en inhalateur pressurisé) est indiqué pour :

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

Pédiatrie (< 4 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Comme agent tocolytique chez les patientes susceptibles d'accoucher prématurément ou de faire une fausse couche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Aggravation de l'asthme

L'asthme peut s'aggraver avec le temps. Si le patient a besoin d'utiliser APO-SALBUTAMOL

HFA plus souvent que d'habitude, cela pourrait être le signe que son asthme s'aggrave. Il convient alors de réévaluer le patient et son plan de traitement et d'envisager d'ajuster le traitement d'entretien de l'asthme. Si le traitement par APO-SALBUTAMOL HFA seul ne parvient pas à maîtriser l'asthme, un anti-inflammatoire doit être ajouté au schéma thérapeutique. Il est essentiel que le médecin informe le patient que son état de santé devra être évalué plus à fond si jamais son asthme s'aggrave (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cardiovasculaire

Chez certains patients, tout agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, y compris le salbutamol, peut avoir des effets cardiaques importants du point de vue clinique. La prudence s'impose donc chez les patients qui souffrent de troubles cardiovasculaires, tout particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmie ou d'hypertension. Une attention et une surveillance particulières s'imposent quand le produit est administré à des patients présentant une sténose hypertrophique sous-aortique, car le gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte peut augmenter, accroissant ainsi la charge de travail imposée au ventricule gauche.

Des décès ont été signalés à la suite d'un usage excessif de sympathomimétiques en inhalation chez des patients souffrant d'asthme. La cause exacte de ces décès demeure inconnue, bien qu'on soupçonne un arrêt cardiaque secondaire à la survenue inattendue d'une crise d'asthme sévère, et à l'hypoxie qui s'en est suivie.

Endocrinien/métabolisme

Effets métaboliques

À l'exemple d'autres agents β -adrénergiques, le sulfate de salbutamol peut induire des altérations métaboliques réversibles, comme une hypokaliémie potentiellement grave, particulièrement après l'administration par nébulisation et tout spécialement après l'administration par perfusion. Une attention particulière s'impose dans les cas d'asthme aigu sévère, car un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des corticostéroïdes ou des diurétiques, tout comme une hypoxie, peuvent aggraver l'hypokaliémie. Chez les patients digitalisés, l'hypokaliémie augmentera la prédisposition aux arythmies. Il est donc recommandé, en pareils cas, de surveiller les concentrations sériques de potassium.

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

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

Hypersensibilité

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

La prudence s'impose chez les patients qui présentent une réponse particulièrement accrue aux amines sympathomimétiques.

Neurologique

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

Respiratoire

Comme avec tout autre traitement par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par un accroissement immédiat de la respiration sifflante après administration. On doit traiter le patient immédiatement par une autre préparation ou par un autre bronchodilatateur en inhalation à action rapide pour soulager les symptômes d'asthme soudains. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration d'APO-SALBUTAMOL HFA, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instituer un autre traitement (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes : Le salbutamol est utilisé couramment depuis de nombreuses années chez l'être humain, sans conséquence grave apparente. Toutefois, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, et il existe peu de publications relatives à l'innocuité du médicament durant les premiers stades de la grossesse. L'administration de médicaments pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les avantages anticipés pour la mère sont plus importants que les risques possibles pour le fœtus (voir la section TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

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

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

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

Pédiatrie (de 4 ans à < 12 ans) : Chez l'enfant, l'usage de l'aérosol-doseur dépend de la capacité de l'enfant à apprendre le bon emploi du dispositif. Chez les enfants de moins de 5 ans, on recommande l'usage d'un aérosol-doseur muni d'un dispositif d'espacement, surtout pour administrer des corticostéroïdes en inhalation. Dès que l'âge de l'enfant et sa capacité de coopération le permettent, il est fortement recommandé de remplacer le masque facial par un embout buccal.

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

Chez l'enfant, l'usage du médicament a été associé à l'hyperactivité dans de rares cas. On a signalé, à l'occasion, des troubles du sommeil, des hallucinations ou des cas de psychose atypique.

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

Gériatrie : Comme avec d'autres β_2 -agonistes, la prudence s'impose lorsqu'on administre APO-SALBUTAMOL HFA à des patients âgés présentant des affections cardiovasculaires concomitantes qui pourraient s'aggraver sous l'effet de cette classe de médicaments.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Surveillance de la maîtrise de l'asthme

Si l'effet d'APO-SALBUTAMOL HFA ne dure pas au moins 3 heures, à une dose qui était auparavant efficace, il y a détérioration de l'état du patient. On doit alors communiquer sans tarder avec un médecin. Les patients doivent être avisés de ne jamais prendre plus que la dose recommandée, car des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament peuvent survenir.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être causée par les β_2 -agonistes, principalement s'ils sont administrés par voie parentérale ou par nébulisation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

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

La nervosité et les tremblements sont d'autres effets indésirables associés au salbutamol. Chez

certain patients, le salbutamol en inhalation pourrait causer de légers tremblements des muscles squelettiques, surtout au niveau des mains. Cet effet est commun à tous les agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques. Au cours des premiers jours, l'organisme s'adapte et les tremblements disparaissent généralement à mesure que le traitement se poursuit.

De plus, le salbutamol, tout comme les autres agents sympathomimétiques, peut entraîner des effets indésirables tels que : somnolence, bouffées vasomotrices, agitation, irritabilité, malaise thoracique, difficultés à uriner, hypertension, angine, vomissements, vertiges, stimulation du système nerveux central, hyperactivité chez l'enfant, goût inhabituel, sécheresse ou irritation de l'oropharynx, céphalées, palpitations, crampes musculaires transitoires, insomnie, nausées, faiblesse et étourdissements.

Des réactions d'hypersensibilité immédiate telles qu'œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, œdème oropharyngé, anaphylaxie et état de choc ont été signalées, mais très rarement.

Chez l'enfant, l'usage du médicament a été associé à l'hyperactivité dans de rares cas. On a signalé, à l'occasion, des troubles du sommeil, des hallucinations ou des cas de psychose atypique.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Les données concernant les effets indésirables de sulfate de salbutamol proviennent de deux études de 12 semaines, menées à double insu et à répartition aléatoire auprès de 610 adolescents et adultes asthmatiques. Ces études ont permis de comparer sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) et un aérosol placebo contenant le gaz propulseur HFA-134a.

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables (% de patients) notés lors de deux essais cliniques de grande envergure de 12 semaines, menés auprès d'adolescents et d'adultes*

	Sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation <i>n</i> = 202 (% de patients)	Sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) <i>n</i> = 207 (% de patients)	Placebo (HFA-134a) <i>n</i> = 201 (% de patients)
Oto-rhino-laryngologie			
Irritation de la gorge	10	6	7
Inflammation des voies respiratoires supérieures	5	5	2
Voies respiratoires inférieures			
Infections respiratoires virales	7	4	4
Toux	5	2	2
Appareil locomoteur			

Douleur musculo-squelettique	5	5	4
------------------------------	---	---	---

* Ce tableau présente tous les effets indésirables (qu'ils aient été considérés par les chercheurs comme reliés ou non au médicament) qui se sont produits à une fréquence d'au moins 3 % dans le groupe sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation et à une fréquence supérieure dans le groupe sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation par comparaison au groupe ayant reçu l'aérosol placebo contenant le HFA-134a.

Dans l'ensemble, la fréquence et le type des effets indésirables signalés chez les patients ayant reçu sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation et chez ceux qui ont reçu sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) ont été semblables. Les résultats d'une étude clinique de deux semaines menée auprès de 35 enfants ont montré que le profil d'effets indésirables observé chez ce groupe de patients était généralement semblable à celui observé chez l'adulte.

Parmi les effets indésirables signalés par moins de 3 % des patients adultes et adolescents ayant reçu sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation et par une plus grande proportion de patients ayant reçu sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation par comparaison à ceux qui ont reçu l'aérosol placebo contenant le HFA-134a, et qui pourraient être reliés à sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation, mentionnons : diarrhée, laryngite, toux, troubles pulmonaires, tachycardie et extrasystoles. On a également observé des cas de palpitations et d'étourdissements à la suite de la prise de sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Type de médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	C	Peuvent potentialiser les effets du salbutamol sur l'appareil cardiovasculaire.	Le salbutamol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou par des antidépresseurs tricycliques.
Autres bronchodilatateurs sympathomimétiques en inhalation et épinéphrine	C	Peuvent entraîner des effets dangereux sur l'appareil cardiovasculaire.	On ne doit pas administrer conjointement du salbutamol et un autre bronchodilatateur sympathomimétique en inhalation ou de l'épinéphrine. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, par une voie quelconque, à un patient qui utilise déjà du salbutamol par inhalation, ceux-ci doivent être utilisés avec prudence. L'administration concomitante de ces médicaments doit être adaptée aux besoins de chacun et ne pas être effectuée de façon systématique. Si l'utilisation régulière d'une telle association s'impose, il faut envisager un autre traitement.
Bêtabloquants	C	Peuvent contrer l'action du salbutamol.	L'administration conjointe du salbutamol et des bêtabloquants, surtout les non-cardiosélectifs, comme le propranolol, est habituellement déconseillée.

Diurétiques	C	Peuvent entraîner des modifications du tracé ECG et/ou l'hypokaliémie bien que la pertinence clinique de ce phénomène ne soit pas connue.	Les modifications du tracé ECG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, p. ex.) peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de β -agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement un β -agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium.
Digoxine	C	Le salbutamol peut entraîner une diminution des taux sériques de digoxine, bien que la pertinence clinique de ces observations chez les sujets atteints d'une maladie obstructive des voies respiratoires qui reçoivent du salbutamol et de la digoxine sur une base régulière soit inconnue.	Des diminutions moyennes des taux sériques de digoxine de 16 % et 22 % ont été observées après l'administration d'une dose unique de salbutamol par voie intraveineuse et par voie orale respectivement, chez des volontaires sains qui ont reçu de la digoxine pendant 10 jours. Il serait néanmoins prudent d'évaluer soigneusement les taux sériques de digoxine chez les sujets qui reçoivent de la digoxine et du salbutamol en concomitance.

Légende : C = Énoncé de classe

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient dont la réponse doit être surveillée régulièrement par le médecin prescripteur.

Un plus grand besoin d'utiliser APO-SALBUTAMOL HFA dans les cas d'asthme bronchique signifie généralement que l'état du patient n'est pas bien maîtrisé ou qu'il s'aggrave. Il convient alors de réévaluer le patient, de revoir son plan de traitement et d'optimiser le traitement habituel de prévention de l'asthme. Si le traitement par APO-SALBUTAMOL HFA seul ne parvient pas à maîtriser l'asthme, un anti-inflammatoire doit être ajouté au schéma thérapeutique.

Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel ou si ses effets durent moins de trois heures, le patient doit consulter sans tarder un médecin, car cela signifie habituellement que son état s'aggrave.

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

Posologie recommandée et modification posologique

	Soulagement des épisodes aigus de bronchospasme*	Prévention du bronchospasme**	Prévention du bronchospasme induit par l'effort	Dose quotidienne maximale (Ne pas dépasser la dose quotidienne totale)
Adultes et adolescents (≥ 12 ans)	Une ou deux inhalations [100 ou 200 mcg de salbutamol] au besoin	Une ou deux inhalations [100 ou 200 mcg de salbutamol] toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 4 fois par jour au maximum	Deux inhalations [200 mcg de salbutamol] 15 minutes avant l'effort	Huit inhalations [800 mcg de salbutamol]
Enfants (de 4 ans à < 12 ans)	Une inhalation [100 mcg de salbutamol] au besoin. On peut augmenter la dose à deux inhalations (200 mcg de salbutamol) au besoin.	Une inhalation [100 mcg de salbutamol] toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 4 fois par jour au maximum	Une inhalation [100 mcg de salbutamol] 15 minutes avant l'effort. On peut augmenter la dose à deux inhalations (200 mcg de salbutamol) au besoin.	Quatre inhalations [400 mcg de salbutamol]

* Si la dose habituelle n'arrive pas à soulager une crise plus sévère, d'autres inhalations peuvent être nécessaires toutes les 4 à 6 heures. Il n'est pas recommandé de prendre des inhalations plus fréquentes ou trop nombreuses. Le cas échéant, le patient doit consulter immédiatement son médecin ou se rendre à l'hôpital le plus proche.

** Si, malgré un traitement d'entretien approprié, l'utilisation régulière d'APO-SALBUTAMOL HFA demeure nécessaire pour maîtriser le bronchospasme attribuable à l'asthme bronchique.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose à l'heure habituelle, ou avant si sa respiration devient sifflante.

Administration

APO-SALBUTAMOL HFA ne s'administre que par inhalation. Pour s'assurer que le patient prend réellement la bonne dose, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit lui apprendre à utiliser correctement la suspension en inhalateur pressurisé.

Le patient doit synchroniser le déclenchement de l'aérosol-doseur pressurisé avec son inspiration pour assurer une pénétration optimale du médicament dans les poumons; les patients qui ont de la difficulté à le faire peuvent utiliser un dispositif d'espacement avec APO-SALBUTAMOL HFA.

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

Préparation : On recommande, à titre d'essai, de vaporiser APO-SALBUTAMOL HFA quatre fois dans l'air loin du visage avant de l'utiliser pour la première fois ou lorsque le produit n'a pas été employé pendant plus de 5 jours.

SURDOSAGE

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

Signes et symptômes

Les signes et les symptômes les plus courants d'un surdosage de salbutamol sont des manifestations passagères régies sur le plan pharmacologique par les bêta-agonistes (voir les sections Mises en garde et précautions et Effets indésirables). Un surdosage peut causer les effets suivants : tachycardie, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension et, dans les cas extrêmes, mort subite. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

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

Traitement

On doit envisager d'interrompre l'administration du médicament et d'instaurer le traitement symptomatique approprié. Pour contrer les effets du salbutamol, on peut considérer l'utilisation judicieuse d'un bêtabloquant cardiosélectif (le métoprolol ou l'aténolol, p. ex.) tout en gardant présent à l'esprit le risque de déclenchement d'une crise d'asthme. On ne dispose pas suffisamment de données pour déterminer si la dialyse est bénéfique dans le cas d'un surdosage d'APO-SALBUTAMOL HFA.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

En stimulant les récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement musculaire, le salbutamol produit une bronchodilatation. Son action se traduit par une amélioration de la fonction pulmonaire comme le démontrent les mesures spirométriques. Même s'il est reconnu que les récepteurs β_2 -adrénergiques sont les récepteurs adrénergiques les plus nombreux dans les muscles lisses des bronches et que les récepteurs β_1 -adrénergiques prédominent dans le cœur, il n'en demeure pas moins que de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques du cœur sont des récepteurs β_2 -adrénergiques. La fonction exacte de ces récepteurs n'a pas encore été cernée, mais leur présence porte à croire que même les agonistes ultra-sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques peuvent exercer des effets sur le cœur. Aux doses thérapeutiques, le salbutamol n'agit presque pas sur les récepteurs β_1 -adrénergiques du muscle cardiaque.

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

Pharmacocinétique

Après inhalation des doses de salbutamol recommandées, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Après l'administration de 100 mcg de salbutamol tritié en aérosol à deux volontaires sains, les taux plasmatiques de radioactivité étaient négligeables, 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. Les concentrations plasmatiques du salbutamol peuvent même

avoir été plus basses, car la mesure ne différenciait pas la radioactivité due au médicament et celle due à son principal métabolite, un ester sulfate. Dans une étude distincte, les taux plasmatiques de salbutamol ont varié, chez dix enfants asthmatiques, de moins de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL, une heure après l'inhalation de 200 mcg de salbutamol.

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

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

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

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Remettre le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. Garder hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver le médicament à une température de 15°C à 25 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le contenu d'APO-SALBUTAMOL HFA est sous pression. Le contenant peut exploser s'il est chauffé. Ne pas le mettre dans de l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'un poêle ou d'autres sources de chaleur. Même lorsqu'il est vide, le contenant ne doit être ni perforé ni incinéré.

Comme dans le cas de la plupart des médicaments pour inhalation en cartouche pressurisée, l'effet thérapeutique de ce médicament risque d'être moins marqué si la cartouche est froide.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

APO-SALBUTAMOL HFA contient une suspension microcristalline de sulfate de salbutamol dans le gaz propulseur HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane). Il ne renferme aucun excipient. Chaque vaporisation libère 100 microgrammes de salbutamol (sous forme de sulfate). Ce produit ne contient pas de chlorofluorocarbure (CFC) comme gaz propulseur.

APO-SALBUTAMOL HFA est offert en format de 200 doses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

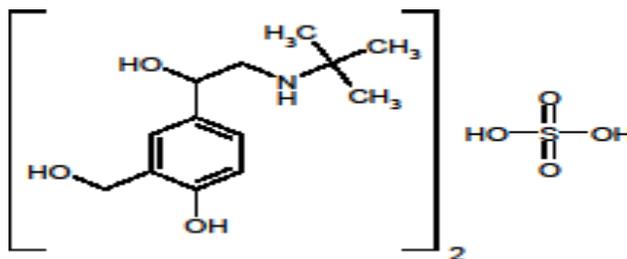
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate de salbutamol

Nom chimique : α^1 -[(*tert*-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-*m*-xylène- α, α' -diol sulfate
(2:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ 576,7 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

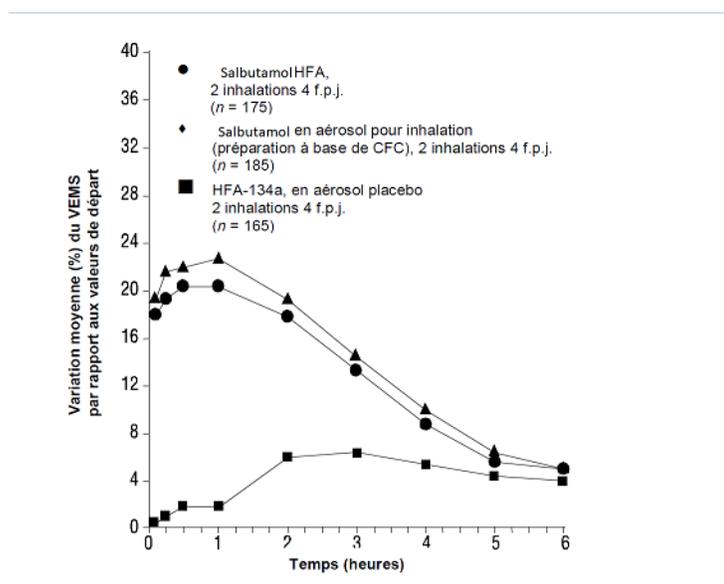
<i>Description</i>	Le sulfate de salbutamol est une poudre blanche ou presque blanche.
<i>Solubilité</i>	Il est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol.
<i>Valeurs de pKa</i>	9,4 et 10,0
<i>Coefficient de distribution</i>	Le coefficient de distribution entre l'octanol et l'eau, déterminé par HPLC, à un pH de 9,9 est de 0,23.
<i>Point de fusion</i>	Environ 156 °C

ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre de deux études menées à double insu avec répartition aléatoire, d'une durée de 12 semaines, on a comparé APO-SALBUTAMOL HFA (suspension) en inhalateur pressurisé (202 patients) à sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) (207 patients) et à un aérosol placebo contenant le gaz propulseur HFA-134a (201 patients) chez des adolescents et des adultes atteints d'asthme léger ou modéré. La méthodologie des deux études était semblable.

La première visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation chez des patients asthmatiques alors que la seconde évaluait les effets d'un passage de sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) à sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation. Les mesures sériées du volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) (présentées ci-dessous comme variation en pourcentage à la 12^e semaine par rapport aux valeurs de départ, $n = 525$) ont montré que sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation, administré à raison de deux inhalations, a permis d'obtenir une amélioration de la fonction pulmonaire significativement plus importante que le placebo et a produit des résultats cliniquement comparables à ceux que donnait sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC). Les patients recevant le placebo contenant le HFA-134a ont aussi pris sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation pour le soulagement des symptômes d'asthme au besoin. Le VEMS du matin, mesuré chez ces patients avant la prise du médicament, était semblable à celui des patients prenant sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation ou sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) quatre fois par jour (et au besoin, pour maîtriser les symptômes d'asthme) pendant les 12 semaines de l'étude.

VEMS (variation en %) par rapport aux valeurs précédant la prise du médicament, lors de deux études cliniques de grande envergure de 12 semaines



Le délai médian pour l'obtention d'une amélioration de 15 % du VEMS était de 4,8 minutes, et le délai médian pour l'obtention de l'effet maximal était de 48 à 60 minutes. La durée moyenne de l'effet, mesurée par une amélioration de 15 % du VEMS, était d'environ 3 heures. Chez certains patients, l'effet a duré jusqu'à 6 heures.

Lors d'une étude menée à double insu avec répartition aléatoire, d'une durée de deux semaines, sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation a été comparé à sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC) et à un aérosol placebo contenant le HFA-134a chez 135 enfants (4 à 11 ans) atteints d'asthme léger ou modéré. Selon les mesures sériées des différents paramètres de la fonction respiratoire, sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation, administré à raison de deux inhalations, a produit une amélioration de la fonction pulmonaire significativement plus importante que le placebo. Par ailleurs, il n'y avait pas de différences significatives entre les patients des groupes sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation et sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC).

Une amélioration de 15 % du débit expiratoire de pointe (DEP) a été obtenue après un délai médian de 5 à 10 minutes, et l'effet maximal est survenu après un délai médian d'environ 60 minutes. La durée moyenne de l'effet, mesurée par une amélioration de 15 % du DEP, était de 2,5 heures. Chez certains patients, l'effet du médicament s'est maintenu pendant 6 heures.

Lors d'une étude clinique menée auprès d'adultes asthmatiques, sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation, administré à raison de deux inhalations environ 30 minutes avant l'exercice physique, a permis de prévenir significativement le bronchospasme induit par l'effort (mesuré par la chute maximale du VEMS (%) après l'exercice) comparativement au placebo contenant le HFA-134a. De plus, les résultats ont démontré que sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation était cliniquement comparable à sulfate de salbutamol en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que, comparativement à l'isoprénaline, le salbutamol agit de préférence sur les récepteurs β_2 -adrénergiques. Même s'il est reconnu que ces derniers sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, 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 récepteurs β -adrénergiques, dont le salbutamol, s'expliquent en partie par la stimulation, via ces récepteurs, de l'adényl-cyclase, 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.

Les données indiquent que l'effet myorelaxant du salbutamol dure plus longtemps que celui de l'isoprénaline. Comme le laissent entendre les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu animal isolées, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur important chez l'animal. 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 administration par voie orale de salbutamol à des cobayes éveillés, la bronchodilatation a duré plus longtemps que celle causée par l'isoprénaline (en termes de temps moyen écoulé entre la provocation à l'acétylcholine et la dyspnée). L'effet protecteur du salbutamol s'est, dans ce cas, 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 comparant l'effet du salbutamol à celui de l'isoprénaline 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 minimal sur les récepteurs β_1 -adrénergiques du cœur.

Dans de nombreuses études menées sur des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol a été, sur une base pondérale, de 2 000 à 2 500 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 moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles squelettiques, comme l'ont montré des études de débit sanguin effectuées sur le membre pelvien de chiens anesthésiés. 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 un pontage cardiaque droit, le salbutamol, à raison de 25 mcg/kg, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien. Dans de récentes études réalisées 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 β -agonistes et des méthylxanthines étaient administrés concurremment. La portée de ces résultats chez l'humain n'est pas établie.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces (n)	DL ₅₀ orale	DL ₅₀ i.v.
Souris (10)	> 2 000 mg/kg	72 mg/kg
Rat (10)	> 2 000 mg/kg	60 mg/kg

Rat (n)	DL ₅₀ intrapéritonéale
Nouveau-né (155)	216 mg/kg
Tout juste sevré (100)	524 mg/kg

Âgé de deux semaines (90)	437 mg/kg
---------------------------	-----------

La fréquence respiratoire chez les animaux ayant reçu le salbutamol a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde. La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est généralement survenue dans les 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.

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Des rats ont reçu, deux fois par jour, par voie orale, des doses croissantes de salbutamol (de 0,5 mg/kg 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 AST étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses plus élevées, les hypophyses contenaient, dans la fente hypophysaire, une plus grande quantité de matériel positif pour l'adénome.

Des chiens ont reçu, deux fois par jour, par voie orale, des doses croissantes de 0,05 mg/kg à 12,5 mg/kg de salbutamol. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses plus élevées. La numération leucocytaire a diminué après seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. La numération plaquettaire 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 (contenant du CFC 11/12 comme propulseur), deux fois par jour pendant trois mois, n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ni du cœur.

Toxicité à long terme

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, par voie orale, 2, 10 ou 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 la fréquence 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 micro-organismes n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

Cancérogénicité

Dans une étude de deux ans menée chez le rat, le sulfate de salbutamol, à des doses correspondant à 111, 555 et 2 800 fois la dose maximale par inhalation recommandée chez l'humain, a causé une augmentation significative, liée à la dose, de la fréquence du léiomyome bénin du mésovarium. Dans une autre étude, l'effet a été bloqué par l'administration concomitante de propranolol. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'est pas connue. Une étude de 18 mois menée chez la souris et une étude, menée la vie durant, chez le hamster n'ont fourni aucune preuve d'oncogénicité.

Tératogénicité

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez la souris quand il a été administré à des doses équivalant à 14 fois la dose en aérosol recommandée chez l'humain; administré par voie

sous-cutanée, à 0,2 fois la dose orale maximale chez l'enfant (21 kg) et à 0,4 fois la dose orale maximale chez l'humain.

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

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de salbutamol à raison de 0,5, 2,32, 10,75 ou 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. Aucun effet indésirable sur la fonction reproductrice des rats n'a été observé.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, par voie orale, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 ou 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 recommandée chez l'humain, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr APO-SALBUTAMOL HFA
salbutamol en inhalateur pressurisé,
suspension, norme du fabricant**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » d'APO-SALBUTAMOL HFA, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-SALBUTAMOL HFA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

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

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

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

Les effets de ce médicament :

APO-SALBUTAMOL HFA est un médicament faisant partie du groupe des bronchodilatateurs. Il agit en calmant les spasmes dans les petites voies respiratoires, ce qui aide à dégager les voies respiratoires et à soulager les serremments de poitrine, la respiration sifflante et la toux, pour que vous puissiez respirer plus facilement.

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

N'utilisez pas APO-SALBUTAMOL HFA si vous êtes allergique à ce médicament ou à un des ingrédients de la préparation ni pour le traitement du travail prématuré ou des fausses couches.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le sulfate de salbutamol.

L'ingrédient non médicamenteux est :

Le 1, 1, 1, 2-tétrafluoroéthane (HFA-134a).

La présentation :

APO-SALBUTAMOL HFA se présente sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé qui libère chaque fois une dose de

100 mcg de salbutamol.

APO-SALBUTAMOL HFA contient au moins 200 vaporisations. Après 200 vaporisations cependant, la quantité de médicament contenue dans chaque vaporisation pourrait varier. C'est pourquoi il est recommandé de jeter la cartouche après 200 vaporisations.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **avant** d'utiliser APO-SALBUTAMOL HFA si :

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

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

Vous devriez toujours avoir APO-SALBUTAMOL HFA à portée de la main, de sorte que vous puissiez l'utiliser immédiatement si vous faites une crise d'asthme.

Effets chez les enfants :

Les enfants peuvent présenter :

- des changements dans les habitudes de sommeil;
- des changements de comportement se manifestant

notamment par de l'agitation et de l'excitabilité (hyperactivité);

- des hallucinations (perceptions visuelles ou auditives imaginaires).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-SALBUTAMOL HFA :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Si vous utilisez également un corticostéroïde en inhalation :

- Prenez toujours APO-SALBUTAMOL HFA en premier.
- Attendez quelques minutes.
- Prenez ensuite le corticostéroïde en inhalation.

Votre médecin peut vous avoir dit d'utiliser APO-SALBUTAMOL HFA régulièrement tous les jours, ou seulement lorsque vous êtes essoufflé ou que votre respiration devient sifflante, ou avant de faire de l'exercice. Utilisez toujours APO-SALBUTAMOL HFA conformément aux directives de votre médecin.

L'effet d'APO-SALBUTAMOL HFA peut durer jusqu'à six heures, mais il devrait durer au moins quatre heures.

Vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si :

- les effets d'une dose durent moins de 3 heures;
- vous remarquez une aggravation soudaine de

vos symptômes;

- vos symptômes s'aggravent;
- votre dose habituelle ne soulage plus la respiration sifflante ou les serremments de poitrine;
- vous avez besoin d'utiliser APO-SALBUTAMOL HFA plus souvent qu'avant.

Cela pourrait signifier que votre asthme ou que votre affection pulmonaire s'aggrave. Votre médecin voudra peut-être réévaluer votre plan de traitement.

N'augmentez ni la dose ni la fréquence des prises sans d'abord consulter votre médecin, car vous pourriez vous sentir encore plus mal.

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

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce médicament, sauf avis contraire du médecin.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

- **Soulagement du bronchospasme :** une ou deux inhalations au besoin. En cas de crise plus sévère, vous pouvez répéter la dose toutes les 4 à 6 heures. Le cas échéant, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.
- **Prévention du bronchospasme :** une ou deux inhalations répétées toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 4 fois par jour au maximum.
- **Prévention du bronchospasme induit par l'effort :** deux inhalations 15 minutes avant l'effort.

Dose maximale – huit inhalations par période de 24 heures.

Enfants de 4 à 11 ans

- **Soulagement du bronchospasme :** une inhalation au besoin. Vous pouvez augmenter la dose à deux inhalations au besoin. Suivez les directives de votre médecin. En cas de crise plus sévère, vous pouvez répéter la dose toutes les 4 à 6 heures. Le cas échéant, consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.
- **Prévention du bronchospasme :** une inhalation répétée toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 4 fois par jour au maximum, selon les directives de votre médecin.
- **Prévention du bronchospasme induit par l'effort :** une inhalation 15 minutes avant l'effort. Vous pouvez augmenter la dose à deux inhalations au

besoin. Suivez les directives de votre médecin.

Dose maximale – quatre inhalations par période de 24 heures.

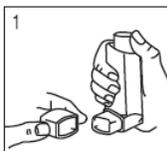
Comment amorcer l'aérosol-doseur APO-

SALBUTAMOL HFA : Avant d'utiliser APO-SALBUTAMOL HFA pour la première fois, ou si vous ne l'avez pas utilisé depuis plus de 5 jours, assurez-vous qu'il fonctionne correctement en agitant bien l'aérosol-doseur et en vaporisant quatre fois le produit dans l'air.

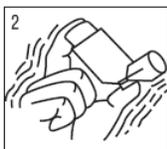
Comment utiliser APO-SALBUTAMOL HFA :

Il est extrêmement important que vous utilisiez APO-SALBUTAMOL HFA de la façon appropriée si vous voulez qu'il libère la bonne dose de médicament et en retirer le maximum d'effets. Suivez attentivement les directives illustrées.

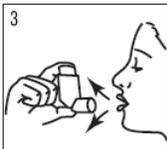
1. Pour retirer le capuchon qui protège l'embout buccal, tenez-le entre le pouce et l'index, pressez doucement et tirez, selon l'illustration. Examinez l'intérieur et l'extérieur de l'aérosol-doseur, y compris l'embout buccal, pour vérifier s'il n'y a pas d'objets mobiles.



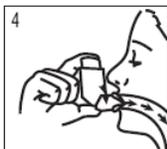
2. Agitez bien l'aérosol-doseur afin de retirer les objets mobiles et de mélanger uniformément le contenu de l'aérosol-doseur.



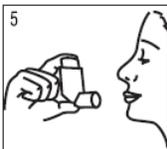
3. Tenez l'aérosol-doseur bien droit entre vos doigts, en plaçant votre pouce à la base, sous l'embout buccal. Expirez profondément, mais sans que cela vous incommode.



4. Placez l'embout dans la bouche entre les dents et serrez les lèvres, sans mordre l'embout. Commencez à inspirer par l'embout buccal, puis appuyez immédiatement sur la partie supérieure de l'aérosol-doseur afin de libérer le médicament, tout en continuant d'inspirer régulièrement et profondément.



5. Retenez votre respiration pendant que vous retirez l'aérosol-doseur de votre bouche et enlevez votre doigt de la partie supérieure de l'aérosol-doseur. Continuez à retenir votre respiration aussi longtemps que possible sans que cela vous incommode.



6. Si vous devez prendre d'autres inhalations, gardez l'aérosol-doseur bien droit et attendez environ 30 secondes avant de répéter les étapes 2 à 5.

7. Après utilisation, remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal afin de protéger ce dernier de la poussière et de la saleté.

Important : Effectuez les étapes 3, 4 et 5 sans hâte. Il est important que vous commenciez à inspirer aussi lentement que possible juste avant de déclencher votre aérosol-doseur. Exercez-vous devant un miroir les toutes premières fois. Si vous voyez apparaître de la « buée » à la partie supérieure de l'aérosol-doseur ou de chaque côté de la bouche, recommencez à partir de l'étape 2.

Enfants – Un enfant ne doit utiliser APO-SALBUTAMOL HFA que s'il est supervisé par un adulte qui connaît le bon emploi de l'aérosol-doseur, et qui respectera les directives du médecin. L'adulte devra encourager l'enfant à expirer (selon les directives ci-dessus) puis devra déclencher l'aérosol-doseur immédiatement au moment où l'enfant commence à inhaler. Il est recommandé d'employer un dispositif d'espacement si l'enfant a moins de 5 ans. Consultez votre médecin si votre enfant a de la difficulté à utiliser l'inhalateur.

Comment nettoyer APO-SALBUTAMOL HFA :

Vous devez nettoyer votre aérosol-doseur au moins une fois par semaine.

1. Retirez la cartouche de métal de son étui de plastique et enlevez le capuchon.
2. Rincez l'étui de plastique de l'inhalateur à fond avec de l'eau tiède du robinet, puis nettoyez-le encore à travers l'embout buccal. **Ne mettez pas la cartouche de métal dans l'eau.**
3. Séchez l'intérieur et l'extérieur de l'étui de plastique de l'inhalateur **COMME IL FAUT.**
4. Replacez la cartouche dans son étui, et le capuchon sur l'embout buccal.
5. Après le nettoyage, vaporisez le produit une fois dans l'air afin de vous assurer que l'aérosol-doseur fonctionne correctement.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes. Apportez ce dépliant ou votre médicament avec vous pour que le personnel de l'hôpital ou du centre antipoison sache ce que vous avez pris.

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

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez d'inhaler une dose, ne vous inquiétez pas, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle ou avant si vous éprouvez des sifflements respiratoires.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

Effets sur le cœur

- Hypertension

Effets sur le système nerveux

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

Effets sur les muscles et les articulations

- Crampes musculaires
- Douleurs musculaires

Autres effets

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien	Cessez de prendre le médicament
----------------	---------------------------------------	---------------------------------

		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	ent et appelez votre médecin ou pharmacien
Fréquent	Battements cardiaques plus rapides que d'habitude		✓	
Peu fréquent	Battements cardiaques irréguliers (palpitations)		✓	
Rare	Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) : faiblesse musculaire et spasmes musculaires		✓	
	Hallucinations chez les enfants : perceptions visuelles ou auditives imaginaires		✓	
Très rare	Bronchospasme : Aggravation soudaine de l'essoufflement et du sifflement respiratoire peu après la prise d'APO-SALBUTAMOL HFA			✓
	Réactions allergiques : sifflement respiratoire et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	Battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)		✓	
--	---	--	---	--

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si APO-SALBUTAMOL HFA cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Dernière révision : 25 juin 2021

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

Après utilisation, remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. N'exercez pas une force excessive.

Conservez le médicament à une température de 15 à 25 °C. Ne gardez pas ce médicament, sauf avis contraire du médecin.

Mise en garde : Le contenu de la cartouche est sous pression. La cartouche peut exploser à la chaleur. Ne jamais la mettre dans l'eau chaude ni près d'un radiateur, d'un poêle ou d'une autre source de chaleur. Ne jamais perforer la cartouche ni la jeter au feu, même lorsqu'elle est vide.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-SALBUTAMOL HFA: