

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

ORCIPRENALINE

Sulfate d'orciprénaline en sirop

Sirop à 2 mg/mL, par voie orale

Norme Apotex

Agoniste bêta-adrénergique

Bronchodilatateur

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

Date de l'homologation initiale :
10 avril 2014

Date de révision :
17 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251291

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune	S. O.
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09/2021

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Pédiatrie.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
9.4 Interactions médicament-médicament	9
9.5 Interactions médicament-aliment	10
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	10

9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	10
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
10.1	Mode d'action.....	10
10.2	Pharmacodynamie	11
10.3	Pharmacocinétique.....	13
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	13
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
15	MICROBIOLOGIE.....	14
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	14
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ORCIPRENALINE (sulfate d'orciprénaline en sirop) s'est avéré utile dans le traitement des affections suivantes :

- Asthme bronchique
- Bronchite chronique
- Emphysème pulmonaire

Le sulfate d'orciprénaline peut également être utile en présence d'un bronchospasme chez les patients atteints de sarcoïdose, de silicose, d'un carcinome du poumon et de tuberculose.

Limite d'utilisation : L'orciprénaline ne doit pas être utilisée pour le traitement des crises aiguës de bronchospasme.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (<4 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de l'orciprénaline chez les patients de moins de 4 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants de moins de 4 ans (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les personnes âgées n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ORCIPRENALINE est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- ORCIPRENALINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une sensibilité connue à ce médicament ou à d'autres amines sympathomimétiques.
- ORCIPRENALINE est contre-indiqué chez les patients atteints de cardiomyopathie obstructive hypertrophique et d'arythmies cardiaques associées à la tachycardie.
- L'utilisation concomitante d'ORCIPRENALINE avec des bêtabloquants, comme le propranolol, est contre-indiquée.

Son utilisation comme agent tocolytique chez les patientes susceptibles d'accoucher prématurément ou de faire une fausse couche est contre-indiquée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Asthme

- Comme les autres β_2 -agonistes, ORCIPRENALINE ne doit pas être utilisé sur une base quotidienne régulière sans un traitement anti-inflammatoire concomitant adéquat
- Si un schéma posologique qui était auparavant efficace n'assure plus le soulagement habituel ou si les effets d'une dose durent moins de trois heures, le patient doit consulter sans tarder un médecin, car cela signifie que son asthme s'aggrave fortement et qu'une réévaluation du traitement est nécessaire.
- Comme il peut y avoir des effets indésirables associés à une utilisation excessive du médicament, la dose ou la fréquence d'administration ne doivent pas être augmentées.
- L'effet d'un bronchodilatateur en inhalation peut être potentialisé par l'administration orale de 20 mg de sulfate d'orciprénaline 90 minutes avant l'emploi du médicament en inhalation. Aucun effet additif ne se produit lorsque les médicaments sont administrés en ordre inverse (voir 10.2 Pharmacodynamique).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Les doses recommandées d'ORCIPRENALINE sirop sont :

Adultes : Deux cuillères à thé (10 mL) de sirop (20 mg) trois ou quatre fois par jour.

Adolescents de 12 à < 18 ans : Deux cuillères à thé (10 mL) de sirop (20 mg) trois fois par jour.

Enfants de 4 à < 12 ans : Une cuillère à thé (5 mL) de sirop (10 mg) trois fois par jour.

- La dose quotidienne maximale est de 80 mg.

4.4 Administration

ORCIPRENALINE en sirop doit être administré par voie orale. ORCIPRENALINE en sirop doit être mesuré à l'aide d'une cuillère pour s'assurer que la dose appropriée est administrée.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'ORCIPRENALINE, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Les patients ne doivent pas doubler leur dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Les symptômes de surdose correspondent à ceux d'une trop grande stimulation des récepteurs β , γ compris une intensification des effets pharmacologiques connus, soit tout symptôme énuméré à la section des effets indésirables. Les plus importants sont la tachycardie, les palpitations, les tremblements, l'hypertension, l'hypotension, l'élargissement de la tension différentielle, la douleur angineuse, les arythmies, hypokaliémie et bouffées vasomotrices. Les taux sériques de potassium doivent être surveillés.

Traitement

Le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être envisagé.

Pour inhiber l'effet de l'orciprénaline, l'utilisation judicieuse d'un bêtabloquant cardiosélectif (p. ex. le métoprolol, l'aténolol, le propranolol) peut être envisagée, mais seulement sous la supervision d'un professionnel de la santé puisqu'un bronchospasme peut être induit. Le traitement peut inclure l'administration de sédatifs, de tranquillisants ou, dans les cas graves, un traitement intensif.

Le traitement peut inclure l'administration de sédatifs, de tranquillisants ou, dans les cas graves, un traitement intensif.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Sirop à 2 mg/mL	Arôme artificiel de raisin, eau purifiée, EDTA de disodium, glycérine, hydroxyéthylcellulose, méthylparabène, propylparabène et sorbitol.

ORCIPRENALINE (sulfate d'orciprénaline) en sirop est une solution claire et aromatisée au raisin. Chaque millilitre contient 2 mg d'ingrédient actif, le sulfate d'orciprénaline.

Offert dans des bouteilles ambrées contenant 250 mL de sirop clair.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Un traitement par ORCIPRENALINE ne doit pas être instauré chez les patients dont l'asthme s'aggrave de façon significative ou se détériore gravement, ce qui peut mettre la vie en danger. Comme les autres β_2 -agonistes, ORCIPRENALINE (sulfate d'orciprénaline) ne doit pas être utilisé sur une base quotidienne régulière sans un traitement anti-inflammatoire concomitant adéquat (voir 4.1 Considérations posologiques).

Détérioration de l'asthme

Il faut aviser les patients de consulter un médecin s'ils ne répondent pas à leur dose habituelle d'un médicament de secours en inhalateur (p. ex. le salbutamol).

Lors de tests de toxicité aiguë, il a été montré que le sulfate d'orciprénaline avait peu d'effets sur la tension artérielle et le pouls. Le médicament doit toutefois être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'asthme ou d'emphysème qui présentent aussi une hypertension systémique, une coronaropathie, une insuffisance cardiaque congestive aiguë et récurrente, un diabète, un glaucome ou une hyperthyroïdie, ou chez les patients sensibles aux amines sympathomimétiques.

Système cardiovasculaire

Les agonistes bêta-adrénergiques peuvent avoir des effets cardiaques significatifs sur le plan clinique. L'orciprénaline est un agoniste bêta-adrénergique non sélectif et peut avoir plus d'effets secondaires cardiaques que les agonistes bêta₂-adrénergiques plus sélectifs.

La prudence est donc de mise chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires, tout particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'insuffisance du myocarde, troubles organiques cardiaques graves ou autres troubles vasculaires, hypertension, hyperthyroïdie, phéochromocytome, diabète.

Endocrinien et métabolisme

Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter du traitement β_2 -agoniste, surtout par voie parentérale ou par nébulisation. Il faut être particulièrement prudent dans les cas d'asthme aigu grave, car ceux-ci peuvent être aggravés par un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques; les effets indésirables de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque peuvent être exacerbés par l'hypoxie. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium dans de telles situations. L'hypokaliémie augmentera la vulnérabilité des patients traités par la digitaline aux arythmies cardiaques.

Si le traitement ne produit pas d'amélioration significative ou si l'état du patient s'aggrave, il faut consulter un médecin afin de déterminer un nouveau plan thérapeutique. En cas de dyspnée aiguë ou qui s'aggrave rapidement, il faut immédiatement consulter un médecin.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après l'administration du sulfate d'orciprénaline. La prudence s'impose chez les patients qui présentent une réponse particulièrement accrue aux amines sympathomimétiques.

Système respiratoire

Détérioration de l'asthme

L'emploi croissant de β_2 -agonistes pour maîtriser les symptômes d'obstruction bronchique, notamment l'administration sur une base régulière ou de quantités élevées, indique la détérioration de la maîtrise de l'asthme. Dans ces conditions, le plan de traitement du patient doit être révisé. Dans ces circonstances, il ne convient pas de simplement augmenter l'emploi des bronchodilatateurs, en particulier sur de longues périodes (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Paradoxical Bronchospasm

Paradoxical bronchospasm may occur with inhaled medications and is characterized by an immediate increase in wheezing after the dose. This should be treated immediately with an alternative presentation or a different fast-acting inhaled bronchodilator to relieve acute asthmatic symptoms. The use of the preparation should be discontinued immediately and alternate therapy instituted. La cause de cet état réfractaire est inconnue. Dans de tels cas, il est conseillé d'arrêter l'administration de cette préparation immédiatement et d'instaurer un autre traitement, car dans les cas rapportés, les patients Des décès ont été signalés suivant l'emploi excessif de préparations d'isoprotérénol par inhalation, mais leur cause exacte est inconnue. L'arrêt cardiaque a été rapporté dans plusieurs cas.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ORCIPRENALINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou aux femmes aptes à procréer, sauf si le médecin juge que les bienfaits prévus dépassent les risques auxquels le fœtus pourrait être exposé. Les données cliniques probantes disponibles actuellement concernant l'emploi d'ORCIPRENALINE pendant la grossesse sont limitées. Chez le lapin, des doses orales élevées (100 mg/kg) et de faibles doses sous-cutanées (0,2 mg/kg) ont entraîné des malformations chez les petits lors de certaines expériences, mais pas dans toutes. Des études chez le rat, la souris et le singe rhésus ont montré l'absence d'effets indésirables sur le fœtus en développement. D'autres médicaments sympathomimétiques testés, p. ex. l'éphédrine et la phényléphrine, ont eu des effets tératogènes chez le lapin lorsqu'ils ont été administrés par voie orale à des doses élevées; il en a été de même avec l'isoprotérénol administré par voie sous-cutanée à de faibles doses. La signification de ces résultats est inconnue.

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'est pas bien documentée. Le sulfate d'orciprénaline ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bienfait potentiel dépasse le risque possible pour le fœtus.

Utilisation pendant le travail et l'accouchement

Les β_2 -agonistes doivent être utilisés avec prudence avant la naissance en raison de leur effet inhibiteur sur les contractions utérines. L'orciprénaline est contre-indiquée comme agent tocolytique chez les patientes susceptibles d'accoucher prématurément ou de faire une fausse couche.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le sulfate d'orciprénaline est excrété dans le lait humain; ce médicament doit donc être utilisé pendant l'allaitement uniquement si ses bienfaits possibles justifient tout risque pour le nouveau-né.

7.1.3 Pédiatrie

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

7.1.4 Gériatrie

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique. Comme avec tout autre bêta-agoniste, une attention spéciale s'impose lorsque l'orciprénaline est utilisée chez des personnes âgées qui présentent une affection cardiovasculaire concomitante pouvant être aggravée par cette classe de médicaments.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables observées le plus souvent avec le sulfate d'orciprénaline à la posologie recommandée incluent les tremblements fins des muscles squelettiques, la nervosité, les céphalées, les étourdissements, la tachycardie et les palpitations.

Comme c'est le cas avec d'autres agents bêta-mimétiques, des nausées, des vomissements, des sueurs, de la faiblesse et de la myalgie ou des crampes musculaires peuvent survenir. Dans de rares cas, on peut noter une diminution de la tension artérielle diastolique, une augmentation de la tension artérielle systolique ou une arythmie, en particulier à raison des doses plus élevées.

Rarement, on a rapporté des réactions cutanées ou allergiques, notamment chez les patients hypersensibles. On a rapporté des cas isolés de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Dans certains cas, des troubles psychologiques ont été signalés lors d'un traitement par des bêta-mimétiques pour inhalation.

Une hypokaliémie potentiellement grave peut résulter d'un traitement beta₂-agoniste.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Sympathomimétiques : L'emploi concomitant de sulfate d'orciprénaline avec d'autres agents sympathomimétiques n'est pas recommandé, car leur emploi associé peut entraîner des effets cardiovasculaires nuisibles. Si leur emploi concomitant est nécessaire, il doit se faire uniquement sous

une supervision médicale stricte.

Les bronchodilatateurs en inhalation de type stimulant adrénergique à courte durée d'action peuvent être utilisés pour soulager les poussées de symptômes pendant l'utilisation du formotérol. Toutefois, une utilisation accrue de ces préparations pour maîtriser les symptômes indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme et la nécessité de réévaluer le traitement du patient.

Bêtabloquants : les bêtabloquants peuvent affaiblir ou inhiber l'effet de l'orciprénaline. Par conséquent, l'orciprénaline ne doit pas être administrée en association avec des bêtabloquants (y compris des gouttes oculaires), à moins qu'il n'y ait des raisons convaincantes pour justifier son utilisation.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques : Il faut également être extrêmement prudent en cas d'emploi concomitant du sulfate d'orciprénaline avec l'épinéphrine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, car l'action des agonistes bêta-adrénergiques peut être augmentée.

Corticostéroïdes, méthylxanthines et diurétiques : Un traitement concomitant par des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques n'épargnant pas le potassium pourrait potentialiser un effet hypokalemémique possible des bêta₂-agonistes. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire. L'hypokaliémie peut augmenter la sensibilité aux arythmies cardiaques chez les patients traités par la digitaline.

Anesthésiques : L'inhalation d'anesthésique composé d'hydrocarbure halogéné comme l'halothane, le trichloroéthane et l'enflurane peut augmenter la vulnérabilité des sujets aux effets cardiovasculaires des bêta-agonistes.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le sulfate d'orciprénaline est un bronchodilatateur qui agit en stimulant les récepteurs bêta₂-adrénergiques des muscles lisses des bronches, ce qui cause un relâchement des fibres musculaires des bronches. Il a réussi à neutraliser le bronchospasme associé à diverses maladies pulmonaires comme la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, l'asthme bronchique, la silicose, la tuberculose, la sarcoïdose et le carcinome du poumon.

L'orciprénaline est considérée comme un agoniste bêta-adrénergique non sélectif. Elle est un agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques des muscles lisses des bronches, ainsi que des récepteurs bêta₁-adrénergiques du cœur. Elle est moins sélective pour les récepteurs bêta₂-adrénergiques que le salbutamol, un agoniste bêta₂-adrénergique utilisé pour le soulagement aigu d'un bronchospasme.

Les sites des récepteurs dans les bronches et les bronchioles sont plus sensibles au médicament que les récepteurs du cœur et des vaisseaux sanguins, de sorte que le ratio de l'effet bronchodilatateur sur l'effet cardiovasculaire est favorable. En conséquence, il est généralement possible de produire sur le plan clinique une bonne bronchodilatation à des doses peu susceptibles de causer des effets secondaires cardiovasculaires.

L'efficacité du bronchodilatateur après son administration par voie orale ou par inhalation a été démontrée par des épreuves de la fonction pulmonaire (spirométrie, et par mesure de la résistance des voies aériennes par pléthysmographie corporelle).

Après une administration orale, l'effet est généralement observé dans les 30 minutes. L'effet maximal de l'activité bronchodilatatrice suivant l'administration de sulfate d'orciprénaline se produit généralement dans les 60 à 90 minutes, et dure de 3 à 6 heures.

Le sulfate d'orciprénaline pris par voie orale potentialise l'action d'un bronchodilatateur par inhalation administré 90 minutes plus tard, alors qu'aucun effet additif ne se produit lorsque ces médicaments sont administrés dans l'ordre inverse.

Aucune tolérance au médicament n'a été observée pendant un traitement prolongé.

10.2 Pharmacodynamie

Action bronchodilatatrice

Chez les cobayes et les chiens, le sulfate d'orciprénaline exerce un effet relaxant marqué sur les bronchospasmes provoqués par l'histamine, l'acétylcholine ou la sérotonine. Administré par voie orale, le sulfate d'orciprénaline protège les cobayes contre l'asthme provoqué par l'histamine. Chez le chien, le sulfate d'orciprénaline est mieux absorbé et agit plus longtemps que l'isoprotérénol. Chez le chien dont le bronchospasme a été provoqué par la morphine ou la pilocarpine, 1 mg/kg d'isoprotérénol et 30 mg/kg de sulfate d'orciprénaline administrés par voie intraveineuse ont le même degré d'action bronchodilatatrice, mais l'effet du sulfate d'orciprénaline dure considérablement plus longtemps que celui de l'isoprotérénol.

Cela s'explique probablement par le fait qu'un bronchodilatateur administré dans les poumons par le système vasculaire (médicament intraveineux ou oral) agit sur les bronchioles, que ces dernières soient obstruées ou non. Un tel effet entraîne une distribution pulmonaire plus importante d'un médicament administré par la suite, de sorte que la bronchodilatation est plus intense. Il est important de prendre connaissance de cette interaction lorsqu'on informe les patients sur l'emploi combiné des formes orale et par inhalation du sulfate d'orciprénaline.

L'efficacité du sulfate d'orciprénaline a été démontrée par l'amélioration des débits (volume expiratoire maximal par seconde, débit maximum expiratoire 25 %-75 %, débit expiratoire maximal) et les paramètres de la résistance des voies aériennes (pléthysmographie corporelle). Les mesures répétées de la fonction pulmonaire réalisées sur une période de 4 heures montrent que le sulfate d'orciprénaline à 20 mg par voie orale entraîne des résultats généralement meilleurs en ce qui a trait à la durée d'action et à l'ampleur de la réponse par rapport au placebo, à 100 mg de méthoxyphénamine, à 30 mg d'éphédrine par voie orale ou à 10 mg d'isoprotérénol par voie sublinguale.

Des études à long terme ont montré que les patients atteints de bronchite ou d'emphysème réagissent au traitement continu par le sulfate d'orciprénaline. La fréquence et la gravité des crises aiguës diminuent, et les patients présentent un soulagement de la respiration sifflante, de la congestion thoracique et des essoufflements. Une corrélation étroite est apparente entre les paramètres objectifs de la fonction pulmonaire et la réponse subjective au traitement.

L'effet d'un bronchodilatateur en inhalation peut être potentialisé par l'administration orale de 20 mg de sulfate d'orciprénaline 90 minutes avant l'emploi du médicament en inhalation. Aucun effet additif ne se produit lorsque les médicaments sont administrés en ordre inverse. Cela s'explique probablement par le fait qu'un bronchodilatateur administré dans les poumons par le système vasculaire (médicament intraveineux ou oral) agit sur les bronchioles, que ces dernières soient obstruées ou non. Un tel effet entraîne une distribution pulmonaire plus importante d'un médicament administré par la suite, de sorte que la bronchodilatation est plus intense. Il est important de prendre connaissance de cette interaction lorsqu'on informe les patients sur l'emploi combiné des formes orale et par inhalation du sulfate d'orciprénaline.

Effets cardiovasculaires

Administré par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés, à raison de doses bronchodilatatrices équivalentes, le sulfate d'orciprénaline semble avoir moins d'effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque que l'isoprotérénol. Chez le chien, à raison de faibles doses intraveineuses, il se produit une baisse occasionnelle de la tension diastolique et, en raison de l'augmentation du débit cardiaque, il se produit une augmentation de la tension systolique qui a pour effet d'augmenter la tension différentielle. Le rapport entre l'effet intramusculaire et l'effet oral est de 1:67 pour le sulfate d'orciprénaline et de 1:333 pour l'isoprotérénol. Ainsi, l'absorption orale du sulfate d'orciprénaline chez le chien est environ cinq fois meilleure que celle de l'isoprotérénol.

Dans diverses préparations de cœur isolé, le sulfate d'orciprénaline exerce des effets inotropes et chronotropes positifs. Dans l'oreillette droite (de chat) présentant un battement spontané, une dose de sulfate d'orciprénaline de 41 fois supérieure à celle d'isoprotérénol est requise pour obtenir le même effet inotrope. Dans le cas d'une oreillette et de muscles papillaires stimulés électriquement, des concentrations de seulement 1,2 et 2,7 fois plus élevées ont été requises, respectivement. Ainsi, dans les préparations de cœur dépourvues d'un stimulateur cardiaque, les effets du sulfate d'orciprénaline et de l'isoprotérénol sont similaires, alors qu'en présence d'un stimulateur cardiaque, comme dans l'oreillette droite, l'effet du sulfate d'orciprénaline est de beaucoup inférieur à celui de l'isoprotérénol. On peut conclure que le sulfate d'orciprénaline, comme l'isoprotérénol, agit principalement sur le nœud sinusal dans l'oreillette droite et que son affinité pour le stimulateur cardiaque est considérablement inférieure à celle de l'isoprotérénol. Dans des préparations de cœurs qui d'ordinaire ne battent pas spontanément, le sulfate d'orciprénaline a provoqué une activité spontanée beaucoup moins souvent que l'isoprotérénol. Chez des cobayes, des doses de sulfate d'orciprénaline allant de 1 à 100 mg/kg administrées par voie intraveineuse n'ont pas provoqué d'arythmie cardiaque. En revanche, le sulfate d'orciprénaline a procuré une protection contre les arythmies provoquées par l'adrénaline de manière expérimentale. Par exemple, de 30 minutes à 2 heures après l'administration de 30 à 100 mg/kg de sulfate d'orciprénaline par voie intraveineuse, des arythmies n'ont pas été provoquées par des doses d'adrénaline de 3 à 30 fois plus élevées que celles qui avaient déjà provoqué des arythmies.

Bien que l'orciprénaline ait moins d'effets cardiovasculaires que l'isoprotérénol, un agoniste bêta-adrénergique non sélectif, l'orciprénaline a le potentiel d'avoir plus d'effets cardiovasculaires que les agonistes bêta₂-adrénergiques sélectifs, p. ex. le salbutamol.

Effets sur les autres systèmes

Le sulfate d'orciprénaline produit un effet inhibiteur sur le muscle lisse du tractus gastro-intestinal, comme le démontre son action sur les contractions provoquées par l'histamine et l'acétylcholine dans

l'iléon isolé de cobaye ainsi que sur le spasme provoqué par la sérotonine dans le duodénum de rat. L'effet inhibiteur sur le tractus gastro-intestinal a aussi été démontré par l'étude de la progression d'un repas au charbon chez le cobaye.

Un léger effet mydriatique a été montré chez la souris et sur les yeux énucléés de bovins.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Des études d'excrétion chez l'humain menées avec un composé marqué administré par voie orale ont permis de démontrer qu'environ 40 % du médicament est absorbé en moyenne. Des études chez l'animal (rat, lapin et singe) ont aussi démontré une bonne absorption, compte tenu de la présence de quantités importantes de médicament dans l'urine.

Distribution

La concentration de radioactivité dans le plasma sanguin a été déterminée chez le lapin suivant l'administration intraveineuse de sulfate d'orciprenaline radiomarké. La radioactivité a diminué en deux phases à vitesses différentes. Pendant la première phase, la diminution était linéaire sur l'échelle semi-logarithmique avec une demi-vie d'environ 40 minutes. Cela peut dénoter une pénétration tissulaire. La deuxième phase est considérablement plus lente et assortie d'une demi-vie d'environ 15 heures.

Métabolisme

Chez l'animal, le principal métabolite est aussi la forme conjuguée du médicament.

Élimination

Le médicament est excrété principalement sous forme de conjugués de l'acide glucuronique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

ORCIPRENALINE en sirop doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 ° C),

Garder à l'abri de la lumière.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour ORCIPRENALINE en sirop.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

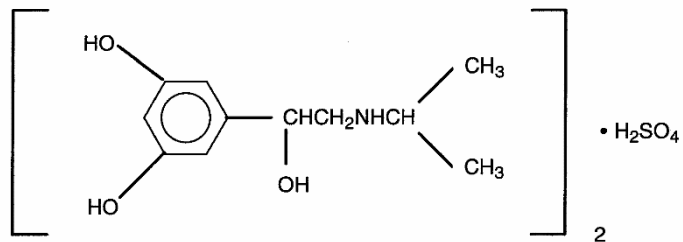
Substance médicamenteuse

Nom propre : Sulfate d'orciprénaline (sulfate de métaprotérénol, USP)

- Nom chimique :
- 1) 1,3-benzènediol, 5-[1-hydroxy-2-[1-méthyléthyl]-amino]éthyl]-,sulfate (2:1) (sel);
 - 2) Sulfate d'alcool de 3,5-dihydroxy- α -[(iso-propylamino)méthyl]benzylique (2:1).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{11}H_{17}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ et 520,60

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à blanc cassé, très soluble dans l'eau.

Caractéristiques du produit :

Chaque millilitre d'ORCIPRENALINE (sulfate d'orciprénaline) en sirop contient 2 mg de sulfate d'orciprénaline (sulfate de métaprotérénol, USP). Chaque millilitre contient aussi les ingrédients suivants : arôme artificiel de raisin, eau purifiée, EDTA de disodium, glycérine, hydroxyéthylcellulose, méthylparabène, propylparabène et sorbitol.

14 ESSAIS CLINIQUES

Il n'y a pas de données d'essais cliniques disponibles pour ce médicament.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les effets toxiques du sulfate d'orciprénaline ont été étudiés chez cinq espèces : le rat, la souris, le lapin, le chien et le singe. Lors des études de toxicité aiguë et subchronique, le sulfate d'orciprénaline a été administré par diverses voies (orale, inhalation, intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée) à des doses allant de 0,2 mg à 500 mg/kg.

Toxicité aiguë

Le tableau suivant dresse une comparaison de la DL₅₀ du sulfate d'orciprénaline par voie orale chez diverses espèces.

Espèce	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat	4 420-5 276
Souris	4 800-8 130
Lapin	3 114-5 000
Chien	50-900
Singe	4 000

Les intervalles de la DL₅₀ orale représentent les valeurs obtenues par différents chercheurs.

Chez la souris, pour une DL₅₀ orale de 4 800 mg/kg, la DL₅₀ sous-cutanée est de 200 mg/kg et la DL₅₀ intraveineuse est de 114 mg/kg. Selon l'espèce et la posologie, les signes toxiques ont inclus une diminution de l'activité suivie d'une hyperpnée et d'une salivation, qui ont abouti à une ataxie et, finalement, à une prostration et à des convulsions avant la mort. Les animaux qui ont survécu à la dose toxique se sont rétablis sans incident.

Toxicité subchronique

Le sulfate d'orciprénaline a été étudié pendant diverses périodes chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, administré à des doses jusqu'à 25 fois (4,5; 13,5; 40,5 mg/kg/jour) la dose maximale recommandée chez l'humain par voie orale pendant 3 mois, on n'a noté que des augmentations du poids du cœur et du foie. Chez les chiens qui avaient reçu du sulfate d'orciprénaline pendant 3 mois à des doses de 6,25, 25 et 100 mg/kg/jour, on n'a pas noté d'effets toxiques liés à la dose, bien qu'un chien dans chacun des trois groupes de dose est mort suivant la première dose. Chez le singe, des doses de sulfate d'orciprénaline de 10, 30 et 100 mg/kg/jour pendant 6 mois n'ont pas eu d'effets toxiques démontrables et tous les animaux ont survécu.

Toxicité par inhalation

Des hémorragies ont été notées dans le myocarde et la muqueuse de la vessie de 2 chiens sur les 6 qui avaient reçu 0,5-0,6 mg de sulfate d'orciprénaline en aérosol/kg/jour pendant 3 mois. Trois chiens sur les 6 qui avaient reçu une dose unique de 11 à 13 mg/kg de médicament ont présenté des hémorragies endocardiques et/ou rénales; l'un de ces animaux a aussi présenté une petite hémorragie dans le cercle artériel de Willis. Des hémorragies pétéchiales ont été observées dans le sillon coronarien et les oreillettes d'un chien qui est mort; des lésions macroscopiques suspectes ont été notées dans le cœur des 6 autres chiens qui avaient reçu des doses de sulfate d'orciprénaline en aérosol allant de 125 à 455 mg/kg.

Des lésions macroscopiques douteuses ont aussi été observées dans les reins et le cœur de singes ayant reçu 250-750 mg/kg. Cependant, l'isoprotérénol cause aussi des hémorragies du myocarde et des infarctus chez le chien et le rat. Des doses sous-cutanées de seulement 2,5 et 0,8 mg/kg ont produit ces

effets chez le chien et le rat, respectivement; des doses minimales provoquant des hémorragies n'ont pas été étudiées chez le chien.

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène.

Tératogénicité

La tératogénicité du sulfate d'orciprénaline a été étudiée chez le lapin, le rat, la souris et le singe. Chez le lapin et le rat, le médicament a été administré par voies orale et parentérale; chez la souris, il n'a été administré que par voie parentérale; chez le singe, il a été administré par voie orale seulement. Les résultats de ces études indiquent que le sulfate d'orciprénaline n'a pas d'effets tératogènes considérables même à des doses beaucoup plus élevées que la dose recommandée chez l'humain. À des doses extrêmement élevées chez le lapin, toutes les amines sympathomimétiques étudiées (éphédrine, isoprotérénol, sulfate d'orciprénaline et phényléphrine) ont causé des anomalies comme des flexions des membres, une agénésie des doigts, une hydrocéphalie, une agénésie buccale, une fente palatine et un foie polykystique chez une certaine proportion d'animaux testés. Aux doses élevées utilisées dans ces études, on a noté une diminution du taux de conception, ce qui indique une toxicité maternelle. On n'a pas noté de signes indiquant que les lapines gravides étaient plus vulnérables aux effets toxiques survenant aux doses extrêmement élevées comparativement aux animaux non gravides.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

PrORCIPRENALINE

Sulfate d'orciprénaline en sirop

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

Pourquoi **ORCIPRENALINE** est-il utilisé?

ORCIPRENALINE (sulfate d'orciprénaline) en sirop est utilisé chez les adultes et les enfants (4 ans ou plus) pour traiter les symptômes des problèmes pulmonaires suivants :

- asthme bronchique (rétrécissement généralisé des voies respiratoires dans les poumons);
- bronchite chronique (irritation ou inflammation constante des conduits aériens dans les poumons);
- emphysème pulmonaire (obstruction du débit d'air dans les poumons);
- bronchospasme (réduction du débit d'air en raison du serrement des muscles pulmonaires) associé à la sarcoïdose (croissance de cellules inflammatoires dans les poumons), à la silicose (inflammation pulmonaire causée par l'inhalation de silice), au cancer du poumon ou à la tuberculose (infection causée par des bactéries).

Comment **ORCIPRENALINE** agit-il?

Le sulfate d'orciprénaline fait partie d'un groupe de médicaments appelés « bronchodilatateurs ». Il permet le relâchement des muscles dans les parois des petits conduits aériens des poumons. Ce relâchement favorise l'ouverture des voies respiratoires pour que vous puissiez respirer plus facilement, en réduisant la fréquence et la gravité :

- des épisodes de contraction pulmonaire involontaire (bronchospasmes);
- des symptômes de problèmes pulmonaires (comme une respiration sifflante, une congestion thoracique et un essoufflement).

Quels sont les ingrédients d'**ORCIPRENALINE**?

Ingrédient médicinal : sulfate d'orciprénaline

Ingrédients non médicinaux : Arôme artificiel de raisin, eau purifiée, EDTA de disodium, glycérine, hydroxyéthylcellulose, méthylparabène, propylparabène et sorbitol.

ORCIPRENALINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

Sirop : 2 mg/mL

Ne prenez pas ORCIPRENALINE si :

- vous êtes allergique au sulfate d'orciprénaline ou à tout autre ingrédient d'ORCIPRENALINE;
- vous êtes allergique à un type de médicaments appelés « sympathomimétiques » (p. ex. épinéphrine, norépinéphrine, éphédrine);
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous êtes atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (la paroi musculaire située entre les deux cavités inférieures du cœur est plus épaisse que la normale et bloque l'expulsion du sang par le cœur);
- vous avez un rythme cardiaque anormal (arythmies);
- vous êtes enceinte et à risque de travail prématuré ou de fausse couche;
- vous prenez des médicaments appelés « bêtabloquants » (comme le propranolol);

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ORCIPRENALINE afin d'éviter la survenue d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous prenez des anti-inflammatoires;
- vous avez des problèmes cardiaques ou sanguins (p. ex. arythmies, infarctus du myocarde, troubles cardiaques et hypertension);
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez un glaucome; vous présentez des taux élevés d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie);
- vous présentez un phéochromocytome (une tumeur non cancéreuse qui apparaît dans les glandes surrénales);vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- vous êtes atteint d'asthme;
- vous prenez des médicaments appelés « dérivés de la xanthine », des stéroïdes ou des diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination de l'eau);
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si ORCIPRENALINE peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Hypokaliémie grave (faible taux de potassium dans le sang) : Le traitement par ORCIPRENALINE peut entraîner une hypokaliémie grave si vous êtes atteint d'asthme. Le risque est plus élevé si vous prenez aussi des dérivés de la xanthine, des stéroïdes ou des diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination de l'eau). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé. Il surveillera votre taux de potassium dans ces situations. Toutefois, si vous remarquez un essoufflement aigu ou qui s'aggrave rapidement (dyspnée), vous devez l'en aviser immédiatement.

Si le traitement par ORCIPRENALINE n'améliore pas votre état ou si celui-ci s'aggrave, vous devez aussi en informer votre professionnel de la santé. Un nouveau plan de traitement pourrait être nécessaire.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ORCIPRENALINE :

- Médicaments appelés « agents sympathomimétiques » (p. ex. épinéphrine)
- Antidépresseurs appelés « inhibiteurs de la monoamine-oxydase » et antidépresseurs tricycliques (utilisés pour traiter la dépression)
- Anesthésiques administrés par inhalation appelés « anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés » (p. ex. halothane, trichloréthylène et enflurane)
- Médicaments connus sous le nom de « bêtabloquants » (utilisés pour réduire la tension artérielle)
- Anti-inflammatoires appelés « corticostéroïdes »
- Médicaments appartenant à un groupe appelé « méthylxanthines »
- Médicaments appelés « diurétiques » (utilisés pour augmenter la quantité d'eau éliminée dans l'urine et réduire la tension artérielle)

En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Comment prendre ORCIPRENALINE :

- Prenez ORCIPRENALINE par la bouche et exactement de la manière prescrite par votre médecin.
- Le sirop doit être mesuré à l'aide d'une cuillère à café pour s'assurer d'administrer la dose appropriée.

Posologie habituelle :

Votre médecin vous dira quelle quantité de sirop vous devez prendre chaque jour et à quelle fréquence. La posologie dépendra de votre état, des autres médicaments que vous prenez et de la façon dont vous répondez au traitement. Les doses habituelles sont les suivantes :

- **Adultes (18 ans ou plus) :** deux cuillères à thé (10 mL) de sirop (20 mg) trois ou quatre fois par jour.
- **Adolescents (12 à 17 ans) :** deux cuillères à thé (10 mL) de sirop (20 mg) trois fois par jour.
- **Enfants (4 à 11 ans) :** une cuillère à thé (5 mL) de sirop (10 mg) trois fois par jour.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose peuvent comprendre l'un ou l'autre des effets secondaires énumérés. Les effets secondaires d'une surdose les plus fréquents comprennent les suivants :

- Tension artérielle élevée ou faible
- Battements cardiaques irréguliers ou rapides
- Douleur thoracique
- Tremblements
- Rougissement du visage.

En cas de surdose, votre professionnel de la santé interrompra votre traitement et une intervention appropriée pourrait être envisagée.

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'ORCIPRENALINE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose, prenez-la dès que vous constatez cet oubli. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée. Prenez plutôt la prochaine dose prévue. N'essayez pas de remplacer la dose oubliée en prenant deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation d'ORCIPRENALINE ?

Les effets secondaires possibles d'ORCIPRENALINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires ne figurant pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Nervosité,
- Tremblements,
- Transpiration,
- Faiblesse ou douleur musculaire,
- changements psychologiques
- changements psychologiques

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		√	
RARE			
Hypertension ou hypotension (tension artérielle élevée ou basse) : maux de tête, fatigue, problèmes de vision, étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, évanouissement, douleur ou pression		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
thoracique, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques, nausées ou vomissements			
Problèmes cardiaques : rythme cardiaque irrégulier, changement du rythme ou de la fréquence cardiaque, douleur thoracique, gêne thoracique, hypertension artérielle, essoufflement, évanouissement, enflure des jambes, des chevilles et des pieds ou faiblesse		√	
Réactions allergiques : enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, accompagnée de difficultés à respirer, à parler ou à avaler, respiration sifflante, baisse de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse et spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques manqués ou de palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement		√	
Bronchospasme (serrement des muscles dans les poumons) : : essoufflement, oppression thoracique, respiration sifflante ou toux			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composant le numéro 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.

Conservation :

Conserver le ORCIPRENALINE à la température ambiante (15 °C à 30 °C). à l'abri de la lumière.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur ORCIPRENALINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), 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 sur le médicament destinés aux patients 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.

Dernière révision : 17 septembre 2021