

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-IPRATROPIUM STERINEBS

(solution de bromure d'ipratropium pour inhalation)

Solution pour inhalation à 250 mcg/mL (0,025 %), pour inhalation orale

Bronchodilatateur (Anticholinergique)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

N° de contrôle de la présentation : 253021

Date d'autorisation initiale :
Le 4 mars 1998

Date de révision :
Le 1^{er} février 2022

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

01/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....2

TABLE DES MATIÈRES2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....4

1 INDICATIONS.....4

1.1 Enfants.....4

1.2 Personnes âgées4

2 CONTRE-INDICATIONS4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....4

4.1 Considérations posologiques4

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....5

4.4 Administration5

4.5 Dose oubliée6

5 SURDOSAGE.....6

**6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET
CONDITIONNEMENT.....6**

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....7

7.1 Populations particulières.....9

7.1.1 Grossesse.....9

7.1.2 Allaitement9

7.1.3 Enfants9

8 EFFETS INDÉSIRABLES9

8.1 Aperçu des effets indésirables.....9

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques10

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés dans les essais cliniques (< 1 %)12

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation12

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....13

9.4 Interactions médicament-médicament.....13

9.5 Interactions médicament-aliments.....13

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales13

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire13

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....13

10.1 Mode d'action13

10.2 Pharmacodynamie.....14

| | |
|--|-----------|
| 10.3 Pharmacocinétique..... | 16 |
| 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 17 |
| 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 18 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 19 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 19 |
| 14 ESSAIS CLINIQUES | 20 |
| 14.1 Essais cliniques, par indication..... | 20 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 20 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS..... | 26 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS (bromure d'ipratropium), seul ou en association avec un stimulant adrénergique en solution, est indiqué :

- comme bronchodilatateur dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé à des exacerbations aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), comme la bronchite chronique et l'emphysème, chez les adultes;
- comme bronchodilatateur dans le traitement des exacerbations aiguës de la MPOC chez les adultes;
- en association avec un agoniste bêta₂-adrénergique pour inhalation, comme le salbutamol, pour le traitement du bronchospasme aigu causé par l'asthme chez les patients de 5 ans ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (de moins de 5 ans) : D'après les données présentées à Santé-Canada et revues par cet organisme, l'innocuité et l'efficacité de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les patients de moins de 5 ans.

1.2 Personnes âgées

Ne disposant pas de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au bromure d'ipratropium, à l'atropine, à l'un des ingrédients, médicinaux ou non, de ce produit, ou encore aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

La dose de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS doit être établie au cas par cas, et les patients doivent demeurer sous la surveillance d'un professionnel de la santé durant le traitement.

Les patients doivent être informés de consulter un professionnel de la santé immédiatement en cas de dyspnée aiguë ou d'aggravation rapide de la dyspnée.

MPOC

L'aide médicale à l'arrêt du tabac, fournie par les professionnels de la santé, doit être la première démarche dans le traitement des patients fumeurs atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), quel que soit le tableau clinique, qu'il s'agisse d'une bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit expiratoire) ou d'emphysème. L'arrêt du tabac a des retombées positives considérables sur la symptomatologie et il a été montré qu'il améliorerait les chances de survie.

Asthme

L'administration de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS chez les patients atteints d'asthme aigu grave doit obligatoirement être accompagnée d'un traitement concomitant par un agoniste β_2 -adrénergique.

Seul un spécialiste des maladies respiratoires est habilité à amorcer et à gérer cliniquement l'utilisation à domicile d'un nébuliseur et des médicaments administrés par nébulisation pour le traitement aigu de l'asthme chez les enfants et les adolescents.

Tous symptômes asthmatiques qui s'aggravent et qui ne sont pas soulagés par un médicament de secours commandent une aide médicale d'urgence, même si l'utilisation d'un médicament nébulisé entraîne un rétablissement temporaire.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants de 12 ans ou plus

La dose unitaire de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS recommandée est de 250 à 500 mcg (1 ou 2 fioles de 250 mcg/1 mL ou 1 fiole de 500 mcg/2 mL).

Pour le traitement d'entretien du bronchospasme associé à la MPOC, la dose de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS recommandée est de 500 mcg 3 ou 4 fois par jour.

La dose quotidienne maximale recommandée chez les enfants de 12 ans ou plus est de 2 mg par jour.

Chez les adultes, les doses quotidiennes supérieures à 2 mg ne doivent être administrées que sous surveillance médicale.

Enfants de 5 à 12 ans

La dose unitaire de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS recommandée est de 125 à 250 mcg.

Le traitement par TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS peut être répété toutes les 4 à 6 heures au besoin.

La dose quotidienne maximale recommandée chez les enfants est de 1 mg par jour.

4.4 Administration

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS ne doit être administré que par inhalation orale, à l'aide d'un nébuliseur approprié; il ne doit pas être ingéré, ni administré par voie parentérale.

Il faut montrer aux patients comment utiliser le nébuliseur de manière adéquate et les mettre en garde contre la projection accidentelle de gouttelettes dans les yeux.

L'administration de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS requiert l'emploi d'un nébuliseur à oxygène ou à air comprimé. La nébulisation doit se faire sous un débit gazeux (oxygène ou air comprimé) de 6 à 10 L/minute jusqu'à nébulisation complète de la solution, une opération qui doit prendre entre 10 et 15 minutes. Les nébuliseurs utilisés avec masque facial ou embout buccal sont les suivants : Hudson Updraft^{MC}, Bennett Twin Jet[®], DeVilbiss, Paris Compressors et Inspiron Mini-Neb[®]. Il faut suivre rigoureusement les consignes de nettoyage et d'entretien du fabricant du nébuliseur.

S'il faut administrer le bromure d'ipratropium simultanément avec un agoniste bêta₂-adrénergique à courte durée d'action (comme le salbutamol), les deux agents peuvent être combinés ensemble dans la chambre du nébuliseur. La solution résultante doit être utilisée aussitôt que possible après le mélange, et toute portion inutilisée doit être jetée.

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de diluer la dose avec du soluté physiologique salin sans agent de conservation.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, on doit prendre la prochaine dose au moment prévu. On ne doit pas prendre une dose supplémentaire.

5 SURDOSAGE

Des doses de bromure d'ipratropium en solution allant jusqu'à 1,2 mg (60 bouffées) ont été administrées à l'aide d'un inhalateur sans occasionner d'effets anticholinergiques généraux graves. Des manifestations systémiques mineures de l'action anticholinergique, y compris la sécheresse de la bouche, les troubles d'accommodation visuelle et une augmentation de la fréquence cardiaque peuvent survenir.

Il faut envisager l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase en présence de signes de surdosage anticholinergique grave.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 — Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / teneur / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Inhalation | Solution, 250 mcg/mL | Soluté physiologique salin (solution de chlorure de sodium à 0,9 % [9 mg/mL]), |

| | | |
|------------|----------------------|--|
| | | acide chlorhydrique |
| Inhalation | Solution, 500 mcg/mL | Soluté physiologique salin (solution de chlorure de sodium à 0,9 % [9 mg/mL]), acide chlorhydrique |

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS est offert en fioles unidoses (UDV) contenant du bromure d'ipratropium à 0,025 % dans du soluté physiologique salin (solution de chlorure de sodium à 0,9 % [9 mg/mL]). Contient également de l'acide chlorhydrique. Les fioles unidoses ne contiennent pas d'agent de conservation.

500 mcg/2 mL

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS à 500 mcg/2 mL se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (2 mL) contenant du bromure d'ipratropium (0,025 %), conditionnée dans une fiole en plastique à usage unique. Chaque fiole contient 500 mcg de bromure d'ipratropium au total. Offert en boîtes de 10 fioles.

250 mcg/mL

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS à 250 mcg/mL se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (1 mL) contenant du bromure d'ipratropium (0,025 %), conditionnée dans une fiole en plastique à usage unique. Chaque fiole contient 250 mcg de bromure d'ipratropium au total. Offert en boîtes de 20 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS ne doit pas être utilisé seul pour calmer une crise d'asthme aiguë, car ce médicament possède un début d'action plus lent que celui des agonistes β_2 -adrénergiques.

Si la réponse à TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS diminue, le patient doit consulter son médecin.

Abus du médicament et utilisation avec d'autres antagonistes muscariniques :

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à une dose supérieures à celles recommandées.

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex. ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium ou uméclidinium).

Appareil cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires, comme des arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques.

Appareil digestif

Les patients atteints de fibrose kystique pourraient être plus susceptibles de présenter des troubles de la motilité gastro-intestinale, aussi le bromure d'ipratropium doit-il être utilisé avec prudence chez ces derniers.

Effets anticholinergiques

Comme les autres agents anticholinergiques, TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé (voir Ophtalmologie) ou de rétention urinaire (voir Fonction rénale).

Fonction rénale

Aggravation de la rétention urinaire :

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de rétention urinaire, d'hyperplasie de la prostate ou d'occlusion du col de la vessie. Prescripteurs et patients doivent être attentifs aux signes et symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'occlusion du col de la vessie (p. ex. dysurie, miction douloureuse). Les patients doivent être avisés de consulter un professionnel de la santé immédiatement en cas d'apparition de l'un ou l'autre de ces signes et symptômes.

Fonction respiratoire

Bronchospasme paradoxal :

Comme dans le cas des autres types d'inhalothérapie, une bronchoconstriction induite par l'inhalation peut survenir après l'administration de la dose, suivie immédiatement d'une augmentation de la respiration sifflante. Cet effet doit être traité sur-le-champ par un bronchodilatateur à action rapide administré par inhalation. L'utilisation du bromure d'ipratropium doit cesser immédiatement, après quoi le patient doit être évalué et, si besoin est, un traitement de rechange doit être amorcé.

Ophtalmologie

Aggravation d'un glaucome à angle fermé :

Comme les autres agents anticholinergiques, TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.

Il faut veiller à ce que le masque du nébuliseur épouse bien le visage du patient de manière à ce que la solution nébulisée n'atteigne pas les yeux. L'administration d'une solution d'ipratropium ou d'une solution combinée d'ipratropium et d'un agoniste β_2 -adrénergique à l'aide d'un nébuliseur doit être évitée chez les patients atteints d'un glaucome ou ayant une chambre antérieure étroite, à moins de prendre certaines mesures (par exemple, le port de lunettes de natation ou l'utilisation d'un nébuliseur muni d'un embout buccal) pour s'assurer que la solution nébulisée n'atteigne pas les yeux. Des cas isolés de complications oculaires (mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé) ont été signalés lorsque le bromure d'ipratropium nébulisé seul ou en association avec un agoniste β_2 -adrénergique a atteint les yeux.

Une douleur ou un inconfort oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou images colorées associés à des rougeurs oculaires en raison d'une congestion conjonctivale et un œdème

cornéens peuvent être indicateurs d'un glaucome à angle fermé aigu. En cas d'aggravation d'un glaucome ou de crise de glaucome aiguë, il convient de prendre les mesures habituelles pour traiter cette affection. Les gouttes miotiques, utilisées seules, ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Système immunitaire

Hypersensibilité :

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut survenir après l'administration de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS, comme en témoignent les rares cas d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'œdème oropharyngé et d'anaphylaxie observés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'innocuité de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS pendant la grossesse n'a pas été établie. Les bienfaits de l'administration de bromure d'ipratropium en présence d'une grossesse confirmée ou soupçonnée doivent être mis en balance avec le risque d'effets nuisibles chez le fœtus. Les études menées chez le rat, la souris et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Aucune étude n'a été menée spécifiquement sur l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. On ignore si le bromure d'ipratropium est excrété dans le lait maternel humain. TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS ne doit être utilisé durant l'allaitement que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

L'efficacité et l'innocuité de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets secondaires observés avec la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation cadrent avec ceux des autres types d'inhalothérapie et comprennent la toux, une irritation locale et un bronchospasme provoqué par l'inhalation. Dans de très rares cas, on a observé une exacerbation des symptômes.

Les effets indésirables de nature non respiratoire les plus fréquemment signalés dans les essais cliniques étaient : mal de tête (céphalée), motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée et vomissements), étourdissements et sécheresse de la bouche/gorge.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

On a examiné le profil des effets indésirables chez un total de 214 patients recevant une solution de bromure d'ipratropium, dont 94 patients recevaient du bromure d'ipratropium en plus d'un β_2 -agoniste seul. De plus, la fréquence des réactions indésirables signalées comme étant possiblement liées au traitement par bromure d'ipratropium a été étudiée dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 12 semaines auprès de 219 patients atteints d'une MPOC.

ADMINISTRATION AIGUË

La fréquence des effets indésirables observés chez 214 patients ayant reçu du bromure d'ipratropium en solution est la suivante :

Tableau 2

| EFFET INDÉSIRABLE | % DE PATIENTS |
|--|----------------------|
| Sécheresse de la bouche ou de la gorge | 9,3 |
| Mauvais goût | 5,1 |
| Tremblements | 4,2 |
| Aggravation des symptômes | 4,2 |

L'effet indésirable jugé le plus grave est l'aggravation des bronchospasmes. Il a concerné huit patients traités par le bromure d'ipratropium en solution en monothérapie, dont six ont abandonné l'étude clinique.

Un bronchospasme a été observé chez trois patients atteints d'asthme aigu grave traités par le bromure d'ipratropium en solution en monothérapie. Chez deux de ces patients, le bronchospasme a cessé après l'instauration du traitement par un β_2 -agoniste sympathomimétique en solution. Le troisième patient n'a reçu aucun autre traitement.

Le tableau ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables ($\geq 1\%$) observés avec l'association bromure d'ipratropium/agoniste β_2 -adrénergique (fénotérol ou salbutamol) en solution avec celle des effets indésirables observés à la suite de l'administration d'un agoniste β_2 -adrénergique seul.

Tableau 3

| EFFET INDÉSIRABLE | BROMURE D'IPRATROPIUM + β_2-STIMULANTS (% de 94 patients) | β_2-STIMULANTS (% de 96 patients) |
|--------------------------|---|---|
| Tremblements | 31,9 | 26,0 |
| Sécheresse de la bouche | 16,0 | 28,1 |
| Mauvais goût | 16,0 | 13,5 |
| Vomissements | 2,1 | 2,1 |
| Palpitations | 2,1 | 1,0 |
| Maux de tête | 1,1 | 2,1 |
| Toux | 1,1 | 0,0 |
| Bouffées vasomotrices | 1,1 | 0,0 |

ADMINISTRATION CHRONIQUE

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement par l'ipratropium observés chez 219 patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ayant pris part à des essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines est la suivante :

Tableau 4

| EFFET INDÉSIRABLE | % DE PATIENTS |
|--------------------------|----------------------|
| Sécheresse de la bouche | 2,7 |
| Toux | 1,8 |
| Dyspnée | 1,8 |
| Céphalées | 1,8 |
| Rétention urinaire | 1,4 |
| Tremblements | 0,9 |
| Nausées | 0,9 |
| Palpitations | 0,9 |
| Douleurs oculaires | 0,9 |

Parmi les effets indésirables signalés se manifestant chez au moins 1 % des sujets, on compte rhinite (0,9) et expectoration accrue (0,9 %).

Les autres réactions indésirables suivantes ont été signalées chacune chez un patient : bronchospasme, tachycardie et urticaire.

Les autres manifestations indésirables suivantes ont été observées chacune chez un patient : bronchite, douleur thoracique, dépression, fatigue, symptômes pseudogrippaux, hypoesthésie, salivation excessive, insomnie, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite, somnolence.

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement pharmacologique observés chez plus d'un pour cent des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ayant pris part à des essais cliniques contrôlés de longue durée (12 semaines) comparant l'efficacité et l'innocuité de l'association bromure d'ipratropium/ β_2 -stimulant (métaprotérénol ou salbutamol) à celles d'un β_2 -stimulant en monothérapie est la suivante :

Tableau 5

| EFFET INDÉSIRABLE | % DE PATIENTS | |
|-------------------------|--|-----------------------------------|
| | BROMURE D'IPRATROPIUM + β_2 -STIMULANT (n = 208) | β_2 -STIMULANT (n = 417) |
| Céphalées | 4,3 | 1,7 |
| Tremblements | 3,8 | 3,4 |
| Nervosité | 3,8 | 1,9 |
| Dyspnée | 2,4 | 3,4 |
| Sécheresse de la bouche | 2,4 | 1,0 |
| Bronchite | 2,9 | 2,9 |
| Vertiges | 1,4 | 1,9 |
| Toux | 1,4 | 1,0 |
| Altération du goût | 1,9 | 1,2 |
| Insomnie | 1,9 | 0,2 |
| Dysurie | 1,0 | 0,2 |
| Nausées | 1,0 | 1,7 |
| Vision anormale | 0,5 | 1,2 |
| Douleur thoracique | 1,4 | 0,7 |
| Constipation | 1,4 | 0,0 |
| Dysphorie | 1,0 | 0,2 |
| Dyspepsie | 1,0 | 0,0 |
| Bronchospasme | 1,0 | 0,7 |
| Pollakiurie | 1,0 | 0,2 |

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés dans les essais cliniques (< 1 %)

Dans un essai où 214 patients ont reçu en administration aiguë une solution de bromure d'ipratropium, les réactions indésirables suivants ont été signalés : yeux qui brûlent, toux, céphalées, nausées, palpitations et sudation.

Des cas isolés d'effets oculaires, comme une mydriase, une élévation de la pression intraoculaire et un glaucome aigu, associés à la pénétration dans l'œil de bromure d'ipratropium nébulisé seul ou en association avec un β_2 -stimulant en solution, ont été signalés.

Certains effets secondaires tels que tachycardie et palpitations, tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire, troubles de l'accommodation oculaire, nausée et rétention urinaire ont été réversibles, bien que le risque de rétention urinaire puisse être accru chez les patients qui présentent déjà une obstruction du flux d'éjection.

On a signalé des effets secondaires oculaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Ophtalmologie](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les données mondiales portant sur l'innocuité, incluant les données de pharmacovigilance, les signalements spontanés et les rapports documentés indiquent que les effets indésirables du

bromure d'ipratropium, qui ne sont pas de nature respiratoire, les plus fréquemment signalés sont le mal de tête et la sécheresse de la bouche/gorge.

Des réactions d'hypersensibilité spontanées peuvent survenir suite à l'administration de bromure d'ipratropium. Des réactions de type allergique, telles qu'éruption cutanée, prurit, angio-œdème de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris œdème de Quincke), laryngospasme, œdème oropharyngé, bronchospasme, et réactions anaphylactiques peuvent survenir.

Des étourdissements ont été signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration chronique de bromure d'ipratropium pour inhalation en concomitance avec d'autres agents anticholinergiques n'a pas été étudiée. Cependant, comme il existe une possibilité d'interaction additive en cas d'utilisation concomitante de médicaments anticholinergiques, TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS ne doit pas être administré concomitamment avec d'autres médicaments qui renferment un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex. ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, uméclidinium), car une augmentation des effets indésirables anticholinergiques pourrait s'en ensuivre (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il existe des preuves selon lesquelles l'administration de bromure d'ipratropium avec des agents bêta-adrénergiques ou des préparations contenant un dérivé de la xanthine peut produire des effets bronchodilatateurs additifs.

Le risque de glaucome aigu chez les patients ayant des antécédents de glaucome à angle fermé peut augmenter en cas d'administration simultanée de bromure d'ipratropium nébulisé et d'un agoniste bêta₂-adrénergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bromure d'ipratropium, un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine, est un agent anticholinergique aux propriétés bronchodilatatrices. Dans les études non cliniques, il semble inhiber les réflexes à médiation vagale en contrecarrant l'action du transmetteur libéré par le nerf vague, à savoir l'acétylcholine. Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire des ions calcium (Ca^{++}) causée par l'interaction entre l'acétylcholine et les récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique. La libération du Ca^{++} s'opère sous la médiation du système de seconds messagers, qui fait appel à l'inositol triphosphate (IP3) et au diacylglycérol (DAG).

La bronchodilatation consécutive à l'inhalation du bromure d'ipratropium est principalement locale et spécifique du site pulmonaire, c'est-à-dire qu'elle n'est pas de nature systémique.

Après inhalation, le bromure d'ipratropium commence à agir dans les cinq à quinze minutes et son effet optimal est atteint en l'espace d'une ou deux heures. L'effet se maintient ensuite pendant environ deux heures supplémentaires avant de diminuer graduellement. Les signes d'une bronchodilatation sont toujours présents huit heures après l'inhalation.

10.2 Pharmacodynamie

Aucun signe de toxicité n'a été observé chez l'être humain après inhalation de fortes doses de bromure d'ipratropium. L'administration de 400 mcg (10 fois la dose recommandée) en inhalation à 10 sujets en bonne santé n'a entraîné aucun changement au niveau du pouls, de la tension artérielle, de la pression intraoculaire, de la sécrétion salivaire, de l'accommodation visuelle ou à l'ECG. Aucun changement n'a non plus été observé au niveau du pouls et de la sécrétion salivaire dans une autre étude menée auprès de 12 volontaires en bonne santé ayant inhalé des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg.

Aucune des études particulières menées auprès de patients asthmatiques atteints de bronchite chronique ayant reçu des doses thérapeutiques normales n'a mis en évidence d'effet anticholinergique général. Dans une étude, 14 patients ont inhalé du bromure d'ipratropium à raison d'une dose de 40 mcg 4 fois par jour pendant 45 jours, seul ou en association avec une dose orale de bromhydrate de fénotérol à raison de 5 mg 4 fois par jour. Aucun changement n'a été observé au niveau de l'acuité visuelle, de la pression intraoculaire, de la dimension de la pupille ou de l'accommodation visuelle. Des études sur la miction menées auprès de 20 patients de sexe masculin n'ont montré aucune différence de débit urinaire, de temps de miction total et de délai avant l'obtention du débit maximum entre les patients recevant le placebo et ceux recevant une dose de 40 mcg de bromure d'ipratropium administrée 3 fois par jour pendant 3 jours.

La dégradation des capacités fonctionnelles pulmonaires chez les patients ayant reçu du bromure d'ipratropium à une dose thérapeutique dans le cadre des études cliniques a été évaluée. Le tableau ci-dessous indique le nombre de patients ayant présenté une baisse d'au moins 15 % du VEMS à un moment quelconque dans les deux heures suivant l'administration du médicament. Les données relatives aux agents utilisés en comparaison sont également indiquées.

Tableau 6

| Traitement | Fréquence | |
|-------------------------------------|-----------|----------|
| Solution saline ordinaire | 15/90 | (16,7 %) |
| Solution de bromure d'ipratropium | 14/214 | (6,5 %) |
| Bromure d'ipratropium en inhalateur | 4/78 | (5,1 %) |

Les études d'ajustement de la posologie de bromure d'ipratropium menées auprès de patients asthmatiques dont l'état était stable indiquent que l'amélioration maximale des capacités fonctionnelles pulmonaires est obtenue avec une dose d'environ 250 mcg chez les adultes et de 125 mcg chez les enfants de plus de cinq ans.

Une étude pharmacologique clinique a comparé l'administration d'une seule dose de bromure d'ipratropium en inhalateur (80 mcg) et de bromure d'ipratropium en solution (250 mcg) chez 16 adultes asthmatiques dont l'état était stable. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements au regard de l'amélioration des capacités fonctionnelles pulmonaires sur une période de deux heures.

Tout un éventail d'épreuves de provocation ont été réalisées pour évaluer les effets protecteurs du bromure d'ipratropium. Le bromure d'ipratropium administré à des doses cliniques s'est révélé très efficace contre le bronchospasme provoqué par la méthacholine et l'acétylcholine, modérément efficace contre le bronchospasme provoqué par le propranolol et peu sinon nullement efficace contre le bronchospasme provoqué par l'histamine ou la sérotonine.

Les épreuves de provocation antigénique ont révélé que le bromure d'ipratropium conférait une certaine protection contre la réaction « précoce » de l'asthme allergique, mais non contre la réaction « tardive ».

Pharmacologie non clinique

Après administration intraveineuse d'une dose efficace moyenne (DE_{50}) de 0,15 à 0,40 mcg/kg, le bromure d'ipratropium inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le cobaye et le chien, et produit un effet passager sur la tension artérielle. En inhalation, environ 25 mcg de bromure d'ipratropium inhibent à 50 % le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le chien, sans effet manifeste sur la tension artérielle, mais la durée d'action est plus longue comparativement à celle observée après administration intraveineuse.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium en administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués sur plusieurs autres organes. Chez le chien, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium (de puissance équivalente à l'atropine). La dose équivalente efficace d'ipratropium administrée par voie orale était néanmoins 58 fois supérieure. Aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni aucune modification pathologique n'a été enregistrée à l'ECG à des doses inhalées allant jusqu'à 8 mg. La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien s'est trouvée efficacement inhibée par l'administration parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (comprises entre 0,001 et 0,032 mg/kg), mais en administration orale, la dose efficace était plus de 100 fois supérieure. Chez le chien, l'administration d'environ 65 bouffées (0,04 mg/bouffée) à l'aide d'un aérosol a réduit de moitié le débit salivaire. Dans le même ordre d'idées, les effets sur la sécrétion gastrique chez le rat ont mis en évidence une différence d'au moins 100 fois entre la dose efficace entérique et la dose efficace sous-cutanée.

La puissance des effets mydriatiques du bromure d'ipratropium administré par voie sous-cutanée chez la souris s'est avérée être quasiment équivalente à celle de l'atropine, mais elle était 10 à 20 fois moindre en cas d'administration par voie orale. Chez le lapin, le bromure d'ipratropium administré à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg n'a eu aucun effet sur le système nerveux central.

Le bromure d'ipratropium a été administré en inhalation avec un β_2 -sympathomimétique (bromhydrate de fénotérol). Chez le chien et le cobaye, ces agents ont exercé un effet inhibiteur additif sur le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine. Chez le chien, l'administration de 50 mcg de fénotérol en inhalation s'est traduite par une augmentation de 8 % de la fréquence cardiaque et par une augmentation de 16 % de la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dP/dt). L'ajout de 20 mcg d'ipratropium a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque et de la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dP/dt) de 8 et 9 %, respectivement.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le bromure d'ipratropium est rapidement absorbé après inhalation orale d'une dose nominale de 40 mcg administrée à partir d'un inhalateur-doseur pressurisé. La concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 32 pg/mL) est atteinte dans les 5 minutes suivant l'inhalation. L'effet thérapeutique du bromure d'ipratropium découle d'un mécanisme d'action qui se produit dans les voies respiratoires. Conséquemment, les temps d'absorption de la bronchodilatation et les paramètres pharmacocinétiques systémiques ne sont pas en parallèle. La biodisponibilité générale sur une période de 20 minutes après l'inhalation de 2 mg de bromure d'ipratropium à l'aide d'un inhalateur ultrasonique Mizer est estimée à 7 % de la dose. La biodisponibilité de la portion ingérée de la dose est d'environ 2 %.

Distribution

L'administration intraveineuse de 1,0 mg de bromure d'ipratropium a mis en évidence une distribution rapide de la substance dans les tissus (demi-vie alpha d'environ 5 minutes) et une demi-vie de la phase terminale (ou bêta) de 3 à 4 heures. La concentration plasmatique de bromure d'ipratropium après inhalation était environ 1000 fois plus faible qu'avec des doses de puissance équivalente administrées par voie orale ou intraveineuse (15 et 0,15 mg, respectivement).

Les paramètres décrivant l'élimination du bromure d'ipratropium ont été calculés à partir des taux plasmatiques obtenus après administration intraveineuse. Un déclin biphasique rapide de la concentration plasmatique d'ipratropium a été observé. La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. La clairance totale du principe actif est de 2,3 L/minute. Environ 40 % de la clairance est rénale (0,9 L/min) et 60 %, non rénale, c'est-à-dire principalement hépatique. Le volume de distribution est de 338 L (soit environ 4,6 L/kg).

Du technétium radioactif a été administré en association avec du bromure d'ipratropium dans le cadre d'une étude d'ajustement de la posologie chez l'adulte. Le tableau ci-dessous indique les doses inhalées par le patient.

| Dose disponible (mcg) | Quantité inhalée par le patient (mcg) | Dose atteignant les poumons (mcg) |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 500 | 53 | 17,0 |
| 250 | 27 | 8,5 |
| 125 | 13 | 4,3 |

Le médicament ne se fixe que faiblement (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'ion d'ipratropium ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui est logique compte tenu de la structure amine quaternaire de la molécule.

Métabolisme

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'être humain, le rat et le chien. Toutefois, les principaux métabolites se fixent faiblement aux récepteurs muscariniques.

Excrétion

Chez l'être humain, environ 70 % du médicament marqué au carbone 14 est excrété intact après administration intraveineuse. Un seul métabolite contient plus de 10 % de la radioactivité totale. L'élimination de l'ipratropium et de ses métabolites se fait principalement par les reins, et moins de 10 % de la dose intraveineuse totale est excrétée dans la bile ou les fèces.

Cependant, après ingestion ou inhalation d'une dose de bromure d'ipratropium, jusqu'à 90 % de la dose radio-marquée est décelable dans les fèces, ce qui semble indiquer que le dépôt dans les poumons et l'absorption de la portion ingérée sont relativement faibles.

Trente-neuf pourcent de l'ingrédient actif est excrété par les reins suite à l'administration intraveineuse; après inhalation à partir d'un inhalateur-doseur, 4,4 % à 13,1 % du composé est excrété, inchangé, dans l'urine. Dépendamment de la préparation et de la technique d'inhalation employées, l'excrétion par voie rénale peut augmenter et atteindre jusqu'à 13 % de la dose (dose de 40 ou 80 mcg), indiquant un dépôt plus important dans les voies respiratoires et une plus grande biodisponibilité.

Populations et cas particuliers

Enfants : L'efficacité et l'innocuité du bromure d'ipratropium chez les enfants de moins de cinq ans n'ont pas été établies.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fioles unidoses de 1 mL ou 2 mL

Les fioles unidoses de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS non ouvertes doivent être entreposées à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière. Au besoin, la solution doit être diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation et utilisée immédiatement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

La solution est physiquement compatible avec les solutions de sulfate d'orciprénaline, de bromhydrate de fénotérol et de sulfate de salbutamol (6 mg/mL). Si un tel mélange est réalisé, il faut le diluer dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation et l'utiliser immédiatement. Toute portion inutilisée doit être jetée.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune directive particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

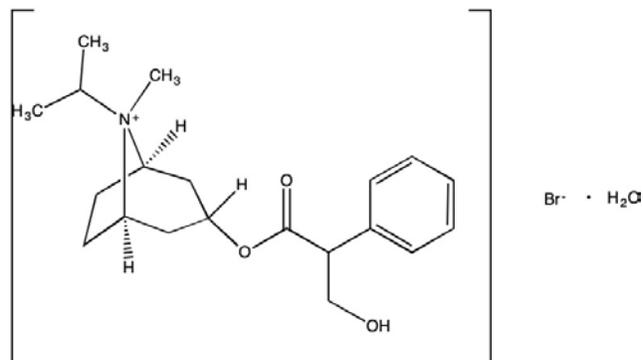
Dénomination commune : Bromure d'ipratropium

Dénomination chimique : Bromure de (±)-(3-*endo*, 8-*syn*)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-phénylpropoxy)-8-méthyl-8-(1-méthyléthyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane

Formule moléculaire $C_{20}H_{30}BrNO_3 \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 430,4

Formule développée :



Description : Substance cristalline blanche au goût amer, facilement soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la liaison est rapidement hydrolysée.

Point de fusion : 230 °C avec décomposition

pH : Entre 5,0 et 7,5 dans une solution aqueuse à 1,0 %.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Dans plusieurs études contrôlées de 12 semaines menées auprès de patients sujets à des bronchospasmes consécutifs à une MPOC (bronchite chronique ou emphysème), le traitement par la solution de bromure d'ipratropium a entraîné une nette amélioration de la capacité fonctionnelle pulmonaire (augmentation de 15 % ou plus du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] et du débit expiratoire maximum 25-75 % [DEM_{25-75%}]) en l'espace de 15 minutes. Cette augmentation a culminé après une à deux heures et a persisté pendant quatre à cinq heures chez la plupart des patients (entre 25 et 38 % des patients présentaient une augmentation du VEMS et du DEM_{25-75%} d'au moins 15 % au bout de sept à huit heures). Il a été montré que l'efficacité de la solution d'ipratropium bromure s'était maintenue tout au long de la période de 12 semaines. Une amélioration significative de la capacité vitale forcée (CVF) a également été mise en évidence.

Asthme

Des études contrôlées d'une durée de 12 semaines ont été menées chez des patients asthmatiques, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution d'ipratropium bromure en association avec une solution bronchodilatatrice d'orciprénaline ou de salbutamol, comparativement à l'innocuité et à l'efficacité de chacun de ces agonistes bêta₂-adrénergiques en monothérapie.

Le traitement d'association s'est traduit par une nette amélioration du VEMS, de la CVF et du DEM_{25-75%}. Avec le traitement d'association, la durée médiane de l'amélioration de 15 % du VEMS a été de cinq à sept heures; elle a été de trois à quatre heures chez les patients ayant reçu un bêta-stimulant en monothérapie.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Les investigations portant sur la toxicité aiguë ont été effectuées sur plusieurs espèces, tant des rongeurs que des non-rongeurs, pour des périodes d'observation de 14 jours.

Tableau 7

| ESPÈCES | SEXE | VOIE D'ADMINISTRATION | DL ₅₀ (mg/kg) |
|---------|------|-----------------------|--------------------------|
| Souris | | i.v. | 13,5 |
| Souris | M | i.v. | 12,3 |
| Souris | F | i.v. | 15,0 |
| Souris | | s.-c. | 322 |
| Souris | | s.-c. | 300 |
| Souris | | orale | 2010 |
| Souris | | orale | 1038 |
| Rat | | i.v. | 15,8 |
| Rat | | s.-c. | 1500 |
| Rat | | orale | 4000 |
| Rat | | orale | 1722 |

Les signes de toxicité sont une apathie, une réduction de la mobilité, une ataxie, une paralysie des muscles squelettiques, des convulsions cloniques et la mort consécutive à une insuffisance respiratoire. Les signes toxiques ont persisté pendant 3 heures suivant l'administration intraveineuse (i.v.) et pendant 8 jours suivant l'administration orale.

Tableau 8 – BROMURE D'IPRATROPIUM PLUS BROMHYDRATE DE FÉNOTÉROL (RAPPORT 1:2,5)

| ESPÈCES | SEXE | VOIE D'ADMINISTRATION | DL ₅₀ (mg/kg) |
|---------|------|-----------------------|--------------------------|
| Souris | M | i.v. | 23,6 |
| Souris | F | i.v. | 26,2 |
| Souris | M | orale | 630 |
| Souris | F | orale | 650 |
| Rat | M | i.v. | 32,5 |
| Rat | F | i.v. | 32,5 |
| Rat | M | orale | 3200 |
| Rat | F | orale | 2450 |

Les signes de toxicité sont une respiration spasmodique, des convulsions toniques, cloniques et saltatoires, une sédation, une ataxie, des spasmes, une exophtalmie, une chromodacryorrhée, une réduction de la mobilité, des tremblements et l'obtention de résultats positifs au test sur lame. Des cas de mortalité tardive ont été signalés après l'administration orale seulement.

Des études sur la tolérance aiguë ont été menées chez le chien. Aucun décès n'a été constaté avec les doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg et avec les doses sous-cutanées (s.c.) allant jusqu'à 50 mg/kg. Les signes de toxicité sont une mydriase, une sécheresse des muqueuses buccale, nasale et oculaire, des vomissements, une ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et la mort consécutive à une insuffisance respiratoire.

Dans une étude évaluant la toxicité aiguë, des solutions de bromure d'ipratropium à 4 et 8 % ont été administrées en inhalation à des cobayes. Aucun signe de toxicité n'a été observé avec la solution à 4 %. En revanche, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg de bromure d'ipratropium) a entraîné la mort des animaux cinq heures après son administration.

Des chiens en bonne santé anesthésiés et hypoventilés ont toléré des doses de bromure d'ipratropium allant jusqu'à 200 bouffées (4 mg) sans qu'aucun changement ne soit observé à l'ECG et sans présenter de signes d'insuffisance cardiaque. Une diminution de la fréquence cardiaque a été observée. Des résultats similaires ont été observés chez des chiens ayant reçu une dose de bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse allant jusqu'à 1550 mg/kg ou 1000 mg/kg en plus de 200 bouffées de placebo en inhalation. Des baisses de la tension artérielle ont également été observées.

Aucun décès n'a été observé lors d'une étude sur la tolérabilité aiguë du bromure d'ipratropium administré par inhalation à raison d'une dose maximale de 160 bouffées (3,2 mg) chez le rat. Aucun décès n'a été observé non plus chez les rats ayant reçu du bromure d'ipratropium (à raison d'une dose allant jusqu'à 3,2 mg/kg) en association avec du bromhydrate de fénotérol (à raison d'une dose allant jusqu'à 8 mg/kg) en inhalation (jusqu'à 320 bouffées).

TOXICITE SUBAIGUË

Orale

À l'exception d'une diminution de la consommation alimentaire et d'un ralentissement de la croissance liés à la dose, l'administration de 10, 100 ou 500 mg/kg n'a entraîné aucune manifestation pathologique lors d'une étude de neuf semaines menée chez le rat.

Des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines), augmentées à 300 mg/kg par la suite, ont été administrées à des chiens dans le cadre d'une autre étude de quatre semaines. Les effets observés après l'administration des doses élevées et moyennes sont les suivants : mydriase, inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, inflammation trachéale et oculaire, diminution de la prise alimentaire et perte de poids. Trois chiens sur six sont morts lorsque la dose est passée de 150 mg/kg à 300 mg/kg.

Une étude complémentaire de 13 semaines a été menée chez le chien. Pendant cette étude, l'administration de doses de 1,5, 3,0 et 15 mg/kg n'a entraîné aucun changement pathologique en dehors de l'inhibition de la sécrétion lacrymale associée à la dose, parallèlement à une kératoconjunctivite et à une sécheresse buccale.

Intraveineuse

Une étude de 32 jours menée chez le rat a évalué l'association bromure d'ipratropium/bromhydrate de fénotérol à doses respectives de 1,32 et 3,32 mcg/kg (groupe 1), de 8 et 20 mcg/kg (groupe 2) et de 24 et 60 mcg/kg (groupe 3). Des groupes ont également reçu 60 mcg/kg de fénotérol (groupe 4) et 24 mcg/kg d'ipratropium (groupe 5). Une augmentation de la fréquence cardiaque (liée à la dose chez tous les animaux traités) et une sécheresse des muqueuses buccale et nasale (groupes 3 et 5) ont été observées. Une élévation du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) (groupes 3 et 4), de créatine kinase (dans tous les groupes traités), de potassium (groupes 2, 3 et 4) et de cholestérol (groupes 3 et 4) a également été observée. Des lésions myocardiques ont été signalées chez un animal du groupe 3, et des changements au niveau des dépôts graisseux dans le foie chez un animal du groupe 4.

Sous-cutanée

Des rats ont reçu des doses de 1, 10 et 100 mg/kg en injection sous-cutanée. Un animal est mort à la suite d'une paralysie de l'iléon dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mg/kg. Des réactions inflammatoires ont été observées au point d'injection.

Une étude de quatre semaines dans laquelle des chiens ont reçu des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les cinq derniers jours) a été réalisée. Une sécheresse des muqueuses buccale et nasale, une mydriase, une conjonctivite et une kératite associées à la diminution des sécrétions lacrymales ont été observées, de même qu'une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids. Un chien est mort dans le groupe recevant la dose la plus élevée. Des signes de lésions hépatiques ont été constatés chez deux des chiens ayant reçu la forte dose. Un faible poids testiculaire, un phénomène qui n'a pas été observé dans les études ultérieures, a également été constaté.

Inhalation

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

L'administration de bromure d'ipratropium en aérosol à raison de 11,5 mcg/L pendant une heure 4 fois par jour durant une période de sept jours n'a causé aucune toxicité chez le rat. L'administration de bromure d'ipratropium à raison de 128, 256 et 384 mcg par rat et par jour pendant 30 jours n'a mis en évidence aucun signe de toxicité, hormis une réaction inflammatoire sans gravité et l'apparition d'une fibrose et d'une hémorragie circonscrites au paramètre chez deux des neuf femelles du groupe ayant reçu les doses élevées. Ce phénomène n'a pas été observé au cours des études ultérieures.

Aucun signe de toxicité n'a été observé chez des singes rhésus ayant reçu du bromure d'ipratropium par inhalation à raison de 500 mcg deux fois par jour pendant sept jours ou à raison de 200, 400 et 800 mcg/jour pendant 6 semaines.

Hormis une diminution de la consommation alimentaire, aucun changement n'a été observé chez le rat après exposition à une association de bromure d'ipratropium et de fénotérol.

Une étude de 28 jours a évalué le fénotérol et l'ipratropium chez le chien, aux doses suivantes : 350 + 140 mcg (groupe 3), 1050 + 420 µg (groupe 4) et 3150 + 1260 mcg (groupe 5). Une vasodilatation a été observée dans les groupes 4 et 5. La fréquence cardiaque des animaux traités a augmenté. Le taux de potassium a également augmenté dans le groupe 5, tandis que la concentration de glycogène dans le foie a augmenté chez quatre des six animaux du groupe 5 et chez deux des animaux du groupe 4.

Une autre étude de 13 semaines a évalué le traitement d'association par le fénotérol et l'ipratropium chez le chien à raison de 23 + 9 mcg (groupe 1), de 160 + 64 mcg (groupe 2) et de 1100 + 440 mcg (groupe 3). Une hyperémie périphérique et une sécheresse des muqueuses ont été observées chez tous les animaux traités. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été mise en évidence dans les groupes 1, 2 et 3. Cinq des six chiens appartenant au groupe 3 ont présenté des troubles de la conduction et de la formation de l'influx nerveux. Une faible augmentation du taux de glutamate pyruvate transaminase (GPT) dans les groupes 2 et 3 et de phosphatase alcaline dans les groupes 1, 2 et 3 a également été constatée. L'examen histologique a révélé une lésion des muscles papillaires du ventricule gauche chez un chien du groupe 3 ainsi qu'une infiltration graisseuse dans les hépatocytes centro-lobulaires chez les chiens des groupes 2 et 3.

TOXICITE CHRONIQUE

Orale

Deux études, l'une de six mois et l'autre d'un an, ont été menées sur des rats ayant reçu des doses de 6, 30 et 150 mg/kg. La dose la plus élevée a été augmentée à 200 mg/kg après 14 semaines. Une diminution de la prise alimentaire et un ralentissement de la croissance ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Dans ce même groupe, des cas de constipation directement liée à la dose et ayant entraîné une coprostase grave et une dilatation des intestins ont été observés. Une hépatite toxique a également été observée chez quelques animaux du groupe ayant reçu la dose la plus élevée.

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens à raison de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la prise de poids corporel a été observée chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Une diminution de la prise alimentaire a été constatée chez les chiens ayant reçu une dose d'au moins 3 mg/kg. Des épisodes de vomissements ont été signalés dans tous les groupes traités. Une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale (cette dernière ayant dégénéré en kératoconjonctivite) a été observée. Une élévation du taux de SGPT et de SGOT (doses de 15 et 75 mg/kg), mais également du taux de phosphatase alcaline (dose de 75 mg/kg) a été notée. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez deux des chiens ayant reçu la dose la plus élevée. Une dégénérescence graisseuse du foie non proportionnelle à la dose administrée et variable d'un animal à l'autre a également été observée.

Inhalation

La seule modification observée lors d'une étude de six mois a été menée chez des rats ayant reçu des doses quotidiennes de 128, 256 et 384 mcg par inhalation a été un ralentissement de la croissance lié à la dose administrée chez les mâles.

Aucune modification n'a été observée lors d'une étude de toxicité de six mois menée chez des singes rhésus ayant reçu des doses quotidiennes de 20, 800 et 1600 mcg par inhalation.

MUTAGÉNICITÉ

Trois tests d'Ames, un test du micro-noyau chez la souris, une étude cytogénétique chez le hamster chinois et l'induction d'un élément létal dominant chez la souris ont été réalisés pour évaluer l'effet mutagène éventuel du bromure d'ipratropium. Deux de ces tests ont donné des résultats positifs (un test d'Ames et le test du micro-noyau) mais contestables puisqu'il a été impossible de reproduire ces résultats lors d'expérimentations ultérieures approfondies. L'étude cytogénétique a mis en évidence une augmentation du nombre de cassures de chromatides liée à la dose administrée, mais aucune autre aberration n'a été observée. La véritable signification de cette observation n'est pas connue. Tous les autres tests ont donné des résultats négatifs.

CARCINOGENICITÉ

Des études évaluant la carcinogénicité du bromure d'ipratropium ont été menées chez la souris (pendant 107 semaines) et le rat (pendant 114 semaines), avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Aucun effet oncogène ou carcinogène n'a été observé.

TOXICOLOGIE RELATIVE À LA REPRODUCTION ET AU DÉVELOPPEMENT

Trois études tératologiques ont été réalisées, la première chez la souris, avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg, et les deux autres chez le rat, l'une avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg et l'autre avec des doses orales de 10 et 20 mg/kg. Aucune anomalie fœtale due au médicament n'a été observée.

Une étude a été effectuée sur des lapins ayant reçu du bromure d'ipratropium par voie orale à raison de 2 et 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été observé.

Une étude tératologique sur des lapins ayant reçu des doses de 0,3, 0,9 et 1,8 mg/kg en inhalation n'a révélé aucun effet sur les paramètres d'évaluation de la portée ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Deux études tératologiques ayant évalué l'association fénotérol/ipratropium en inhalation chez le rat (exposition de 25 minutes, 8 fois par jour à une dose maximale de 7,5 mg de fénotérol et de 3,0 mg d'ipratropium) et chez le lapin (dose maximale de 3,0 mg de fénotérol et de 1,2 mg d'ipratropium) n'ont mis en évidence aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Une étude sur la fertilité a été réalisée sur des rats ayant reçu des doses orales de 5, 50 et 500 mg/kg administrées pendant 60 jours avant la gestation et au début de la gestation. Un retard de fertilité a été observé chez huit des 20 couples ayant reçu la dose de 500 mg/kg. Une grossesse nerveuse a également été observée chez cinq des 20 femelles ayant reçu la dose de 500 mg/kg. Le taux de conception s'est en outre trouvé réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé.

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS
VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PrTEVA-IPRATROPIUM STERINEBS
solution de bromure d'ipratropium pour inhalation**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS**.

À quoi TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS sert-il?

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS est employé :

- pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez les adultes, maladie qui comprend la bronchite chronique ainsi que l'emphysème;
- pour le traitement de l'essoufflement soudain (bronchospasme) chez les adultes atteints de MPOC;
- en association avec un agoniste bêta₂-adrénergique pour inhalation, comme le salbutamol, pour le traitement de l'essoufflement soudain (bronchospasme) causé par l'asthme chez les adultes et les enfants de 5 ans ou plus.

Si vous souffrez de MPOC et que vous fumez, il est important d'abandonner le tabac. Cela aidera à diminuer vos symptômes et pourrait augmenter votre longévité.

Comment TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS agit-il?

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS appartient à une famille de médicaments appelés « bronchodilatateurs ». Ces médicaments facilitent la respiration en ouvrant les voies respiratoires rétrécies (obstruées), ce qui permet à l'air d'entrer dans les poumons et d'en sortir plus facilement.

Quels sont les ingrédients de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS?

Ingrédient médicinal : Bromure d'ipratropium

Ingrédients non médicinaux : Solution isotonique de chlorure de sodium (chlorure de sodium à 9 mg/mL), acide chlorhydrique

TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes : Solution pour inhalation renfermant 250 mcg/mL ou 500 mcg/2 mL.

Vous ne devez pas prendre TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au bromure d'ipratropium, à l'atropine, à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de ce produit, ou encore aux constituants du contenant (voir **Quels sont les ingrédients de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS?**).

Avant de prendre TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez, car on ignore si le bromure d'ipratropium passe dans le lait maternel;
- avez d'autres problèmes de santé;
- prenez d'autres médicaments pour traiter vos problèmes respiratoires, comme l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium ou l'uméclidinium;
- avez de la difficulté à uriner ou ressentez de la douleur lorsque vous urinez;
- souffrez d'hypertrophie (augmentation du volume) de la prostate;
- avez des problèmes oculaires, comme un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil) ou des douleurs aux yeux;
- êtes atteint de fibrose kystique pulmonaire.

Autres mises en garde pertinentes

Aggravation de la MPOC ou des symptômes d'asthme : Si l'une des situations suivantes se produit pendant votre traitement par TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS, obtenez une aide médicale d'urgence :

- vous devenez subitement essoufflé ou l'êtes de plus en plus, votre respiration se fait plus sifflante ou vous ressentez un serrement dans la poitrine ou avez de la difficulté à respirer;
- vos symptômes d'asthme se sont aggravés, et bien que l'emploi de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS les apaise temporairement, ils ne sont plus soulagés par votre médicament de secours.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS :

- Autres médicaments pour traiter les problèmes de respiration, comme l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium ou l'uméclidinium.

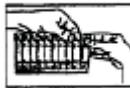
Utilisation de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS

- TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS se prend uniquement par inhalation orale.
- Prenez TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- NE PRENEZ pas une dose supérieure à celle qui vous a été prescrite et ne modifiez pas la fréquence de vos traitements sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Avant de commencer à utiliser TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS, lisez attentivement le mode d'emploi. En effet, il est important que vous vous familiarisiez avec l'utilisation et l'entretien du nébuliseur.
- Vous devez vous assurer que le masque facial soit bien ajusté, afin d'éviter que des gouttelettes de solution ne pénètrent dans vos yeux. Si vous souffrez de glaucome, il vaut mieux porter des lunettes de natation ou utiliser un nébuliseur muni d'un embout buccal, afin de prévenir la projection de solution nébulisée dans vos yeux.
- Si vous avez des questions concernant l'utilisation du nébuliseur, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Mode d'emploi

- TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS requiert l'emploi d'un nébuliseur à oxygène ou à air comprimé.
- Votre professionnel de la santé vous expliquera comment préparer la solution TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS pour inhalation.
- Si votre dose de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS est inférieure à 2 mL, vous pourriez devoir diluer la solution au préalable, dans du soluté physiologique, afin d'obtenir un volume à nébuliser compris entre 2 mL et 5 mL.
- Si vous devez diluer TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS, vous devez le faire juste avant d'utiliser la solution.
- Ne mélangez TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS avec d'autres médicaments dans le nébuliseur que si votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.

1. Détachez une fiole en plastique en tirant fermement sur la bande.



2. Ouvrez la fiole en tordant l'extrémité supérieure. Il est important d'utiliser le contenu de la fiole dès que possible une fois que celle-ci est ouverte.



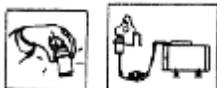
3. Pressez la fiole pour en introduire le contenu dans la chambre de nébulisation. Si votre professionnel de la santé vous a dit de ne pas utiliser tout le contenu d'une fiole, utilisez une seringue pour extraire la quantité exacte requise. La solution qui reste dans la fiole en plastique doit être jetée.



4. Si votre professionnel de la santé vous a dit d'utiliser une autre solution pour inhalation en plus de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS, vous devez également en introduire la quantité prescrite dans la chambre de nébulisation.
5. Si votre professionnel de la santé vous a dit d'ajouter la solution de chlorure de sodium à la chambre de nébulisation, utilisez également une seringue pour le faire.



6. Agitez doucement la chambre de nébulisation et fixez-la à l'embout buccal ou au masque facial. Raccordez ensuite le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à oxygène et commencez le traitement.



7. Respirez calmement et profondément dans le masque ou l'embout buccal jusqu'à ce que la buée disparaisse de la chambre de nébulisation. Pour cela, il faut généralement compter entre 10 et 15 minutes. Il est très important que le masque facial soit bien ajusté, le cas échéant, pour éviter la projection de microgouttelettes dans les yeux.



8. Suivez les directives du fabricant du nébuliseur et de la pompe à air pour bien nettoyer et entretenir votre matériel. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial dans un état de propreté parfait pour minimiser le risque de contamination microbienne.

Dose habituelle

Traitement d'entretien de la MPOC chez les adultes

La dose recommandée est de 500 mcg (2 fioles de 250 mcg/mL ou 1 fiole de 500 mcg/2 mL) 3 ou 4 fois par jour

Adultes et enfants de 12 ans ou plus

La posologie de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS recommandée consiste en une dose unique de 250 mcg à 500 mcg (1 ou 2 fioles de 250 mcg/mL ou 1 fiole de 500 mcg/2 mL).

Le traitement peut être répété toutes les 4 à 6 heures au besoin.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 2 mg par jour (8 fioles de 250 mcg/mL ou 4 fioles de 500 mcg/2 mL).

Enfants de 5 à 12 ans

La posologie de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS recommandée consiste en une dose unique de 125 mcg à 250 mcg ($\frac{1}{2}$ fiole de 250 mcg/mL ou 1 fiole de 250 mcg/mL).

Le traitement peut être répété toutes les 4 à 6 heures au besoin.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 1 mg par jour (4 fioles de 250 mcg/mL).

Surdosage

Si vous croyez qu'une personne sous vos soins ou vous-même avez pris une trop grande quantité de **TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec l'urgence d'un centre hospitalier ou avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, omettez la dose oubliée et prenez la prochaine comme prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- mal de tête (céphalée)
- étourdissements
- constipation
- vomissements
- diarrhée
- nausées
- toux
- sécheresse de la bouche
- irritation de la bouche et/ou de la gorge
- enrouement
- mauvais goût dans la bouche
- tremblements
- bouffées vasomotrices
- éruption cutanée
- troubles du sommeil

Si votre bouche devient sèche ou si vous avez un mauvais goût dans la bouche, vous pouvez atténuer cette sensation en suçant un bonbon acidulé ou en vous rinçant la bouche après l'utilisation de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|--|--------------------------|--|
| Symptôme/Effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Problèmes respiratoires soudains (bronchospasme) : Augmentation de la respiration sifflante ou des serrements thoraciques, toux, essoufflement | | | ✓ |
| RARE | | | |
| Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure de la gorge, de la langue, des lèvres ou du visage, difficulté à avaler ou à respirer | | | ✓ |
| Battements cardiaques rapides ou irréguliers | | ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme/Effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Problèmes oculaires : Vue brouillée ou douleur oculaire | | ✓ | |
| Miction difficile ou douloureuse | | ✓ | |

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

| |
|--|
| <p>Signalement des effets indésirables</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en composant sans frais le 1-866-234-2345. <p><i>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.</i></p> |
|--|

Conservation

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

- Les fioles de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS non ouvertes doivent être entreposées à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et gardées à l'abri de la lumière.
- Si elle est diluée, la solution doit être utilisée immédiatement.
- Tout reste de solution dans la fiole doit être jeté.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-IPRATROPIUM STERINEBS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3.

Ce dépliant a été rédigé par : Teva Canada Limitée, 30 Novopharm Court, Toronto (Ontario), Canada, M1B 2K9.

Dernière révision : 1^{er} février 2022