

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr JAMP Ipratropium HFA

**Solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium,
20 mcg/dose mesurée**

Norme maison

BRONCHODILATATEUR

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :
24 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 254365

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT..... | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES..... | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 11 |
| SURDOSAGE..... | 11 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 12 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 16 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 16 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 16 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 17 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 17 |
| ÉTUDES CLINIQUES..... | 18 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 21 |
| TOXICOLOGIE..... | 22 |
| RÉFÉRENCES..... | 27 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS..... | 28 |

Pr JAMP Ipratropium HFA

Solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et teneur | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| Inhalation orale | Solution pressurisée pour inhalation 20 mcg de bromure d'ipratropium/dose mesurée | acide citrique anhydre, azote, eau purifiée, éthanol et 1,1,1,2-tétrafluoroéthane. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La solution pressurisée pour inhalation JAMP Ipratropium HFA (bromure d'ipratropium) est indiquée comme bronchodilatateur dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), comprenant la bronchite chronique et l'emphysème.

Enfants :

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. JAMP Ipratropium HFA n'est pas indiqué chez ces patients.

Personnes âgées :

Les personnes âgées peuvent utiliser JAMP Ipratropium HFA à la dose recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

- La solution pressurisée pour inhalation JAMP Ipratropium HFA (bromure d'ipratropium) est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue au bromure d'ipratropium, à l'atropine ou à ses dérivés (tels que la substance active bromure d'ipratropium) ou aux autres composants de l'aérosol. Pour obtenir la liste complète, voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

JAMP Ipratropium HFA est un bronchodilatateur utilisé comme traitement d'entretien du bronchospasme associé à la MPOC. Étant donné que le médicament a un début d'action plus lent que celui d'un agoniste des récepteurs bêta₂-adrénergiques en aérosol, il n'est pas indiqué pour le traitement initial des épisodes aigus de bronchospasme lorsqu'un traitement de secours est nécessaire pour assurer une réponse rapide.

Utilisation excessive et utilisation en association avec des antagonistes muscariniques

JAMP Ipratropium HFA ne doit pas être utilisé plus souvent ou à des doses plus élevées que celles recommandées (la dose quotidienne maximale recommandée est de 12 actionnements, soit 240 mcg; l'intervalle minimum entre les doses est de 4 heures).

JAMP Ipratropium HFA ne doit pas être administré conjointement avec d'autres médicaments qui renferment un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex., ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, uméclidinium).

Effets anticholinergiques

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments anticholinergiques, JAMP Ipratropium HFA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Aggravation du glaucome à angle fermé :

JAMP Ipratropium HFA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de glaucome à angle fermé. Il faut s'assurer que la vaporisation n'entre pas en contact avec les yeux. Étant donné que la solution pressurisée pour inhalation est administrée au moyen d'un embout buccal et que son administration est contrôlée manuellement, le risque de contact de la bruite avec les yeux est limité. Des cas isolés de complications oculaires (p. ex., mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été signalés lorsque du bromure d'ipratropium en aérosol, seul ou en association avec une solution de bêta₂-agoniste, est entré en contact avec les yeux. Les prescripteurs et les patients doivent être attentifs aux signes et aux symptômes de glaucome à angle fermé aigu (p. ex., douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos visuels ou images colorées associés à des yeux rouges causés par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Les patients doivent être avisés de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou de ces symptômes apparaît. Des gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Pour obtenir une émission optimale de JAMP Ipratropium HFA dans l'arbre bronchique, les patients doivent recevoir les directives nécessaires de leur médecin ou de tout autre professionnel de la santé afin d'utiliser correctement l'inhalateur.

Aggravation de la rétention urinaire :

JAMP Ipratropium HFA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent être attentifs aux signes et aux symptômes d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (p. ex., difficulté à

uriner, miction douloureuse). Il faut indiquer aux patients de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section [TOXICOLOGIE](#).

Système cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires tels que des arythmies cardiaques (p. ex., fibrillation auriculaire et tachycardie) pourraient être observés suivant l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)).

Appareil gastro-intestinal

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

Système immunitaire

Hypersensibilité :

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

Ophtalmologie

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

Appareil rénal

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

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal :

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments administrés par inhalation, JAMP Ipratropium HFA peut occasionner un bronchospasme paradoxal, lequel pourrait mettre la vie du patient en danger. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par JAMP Ipratropium HFA doit être interrompu immédiatement et être remplacé par un autre traitement.

Dyspnée :

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

Populations particulières**Fertilité**

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du bromure d'ipratropium sur la fertilité. Des études non cliniques menées avec le bromure d'ipratropium n'ont démontré aucun effet indésirable sur la fertilité (voir la section [TOXICOLOGIE](#)).

Femmes enceintes

L'innocuité de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium au cours de la grossesse n'a pas été établie. Des études non cliniques menées avec le bromure d'ipratropium n'ont démontré aucun effet embryotoxique ni tératogène par suite de l'inhalation ou de l'administration intranasale de doses considérablement supérieures aux doses recommandées chez l'humain.

Étant donné que les résultats d'études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réaction chez l'humain, JAMP Ipratropium HFA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bienfait potentiel justifie le risque possible pour l'enfant à naître.

Femmes qui allaitent

Aucune étude spécifique n'a été effectuée quant à l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Il est peu probable qu'une quantité importante de bromure d'ipratropium soit transmise au nourrisson allaité, surtout lorsque le produit est administré par inhalation.

Cependant, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque JAMP Ipratropium HFA est administré à des mères allaitant. Les avantages de l'utilisation de JAMP Ipratropium HFA durant l'allaitement doivent donc être jugés comparativement aux effets possibles sur le nourrisson.

Enfants

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. JAMP Ipratropium HFA n'est pas indiqué chez ces patients.

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

Aucune étude sur les effets de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée.

Cependant, on doit aviser les patients qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par JAMP Ipratropium HFA. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence durant la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent les effets secondaires susmentionnés, ils doivent éviter toute tâche possiblement dangereuse, comme conduire ou utiliser des machines.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des manifestations indésirables du médicament

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées avec l'utilisation de bromure d'ipratropium durant des études cliniques et après la commercialisation du produit.

Le profil des manifestations indésirables a été examiné chez un total de 3 250 patients ayant reçu durant des études cliniques des présentations de bromure d'ipratropium autres que l'aérosol HFA (p. ex., CFC, flacons monodose, capsules et solution pour inhalation). La nature et la fréquence des manifestations indésirables dans cette population étaient semblables à celles observées avec la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium.

Les manifestations indésirables associées à la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium sont semblables en nature aux manifestations observées avec d'autres bronchodilatateurs anticholinergiques et peuvent comprendre des effets cardiovasculaires (arythmies auriculaires et tachycardie), des troubles oculaires (p. ex., vision trouble), une dysurie, une rétention urinaire, des troubles gastro-intestinaux (p. ex., constipation et sécheresse de la bouche), un bronchospasme paradoxal, une toux et des réactions d'hypersensibilité immédiate, y compris l'anaphylaxie (voir [CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Manifestations indésirables du médicament signalées dans les études cliniques

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

Le Tableau 1 ci-dessous résume les manifestations indésirables observées selon une fréquence d'au moins 1 % durant les études cliniques sur la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium, lesquelles comprenaient un total de 1 231 patients, dont 787 ont reçu la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium à raison de doses quotidiennes totales de 20 mcg à 320 mcg pendant un maximum de 4 mois. Les données pour le bromure d'ipratropium CFC tirées de la même documentation sont indiquées à titre de comparaison. Dans l'ensemble, les manifestations indésirables signalées sont celles qui sont normalement prévues chez des patients atteints de MPOC ou d'asthme traités par un anticholinergique pour inhalation. La seule différence significative entre les deux présentations placebos est la fréquence signalée d'altération du goût, laquelle était plus élevée pour le placebo HFA que pour le placebo CFC.

TABLEAU 1 : MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES COURAMMENT SIGNALÉES*

| Présentation Nombre de patients exposés | Bromure d'ipratropium | | | | Placebo | | | |
|--|-----------------------|----|-----|----|---------|----|-----|----|
| | CFC | | HFA | | CFC | | HFA | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 165 | 38 | 305 | 39 | 34 | 32 | 38 | 30 |
| Rhinite | 40 | 9 | 59 | 7 | 7 | 7 | 5 | 4 |
| Bronchite | 33 | 8 | 67 | 9 | 5 | 5 | 32 | |
| Dyspnée | 34 | 8 | 57 | 7 | 5 | 5 | 4 | 3 |
| Toux | 25 | 6 | 46 | 6 | 4 | 4 | 7 | 6 |
| Maladie respiratoire obstructive chronique | 26 | 6 | 37 | 5 | 9 | 8 | 8 | 6 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 17 | 4 | 44 | 6 | 8 | 8 | 8 | 6 |
| Pharyngite | 23 | 5 | 38 | 5 | 1 | <1 | 4 | 3 |
| Asthme | 14 | 3 | 36 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sinusite | 8 | 2 | 10 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| ORGANISME – TROUBLES GÉNÉRAUX | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 62 | 14 | 134 | 17 | 11 | 10 | 16 | 13 |
| Mal de tête | 32 | 7 | 59 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 |
| Douleur | 8 | 2 | 24 | 3 | 0 | 0 | 4 | 3 |
| Symptômes pseudo-grippaux | 6 | 1 | 24 | 3 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Lombalgie | 7 | 2 | 8 | 1 | 1 | <1 | 1 | <1 |
| Douleur thoracique | 6 | 1 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fatigue | 3 | <1 | 9 | 1 | 1 | <1 | 1 | <1 |
| TROUBLES DE L'APPAREIL GASTRO-INTESTINAL | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 47 | 11 | 97 | 12 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| Nausées | 7 | 2 | 23 | 3 | 2 | 2 | 1 | <1 |
| Sécheresse de la bouche | 7 | 2 | 18 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Diarrhée | 6 | 1 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur abdominale | 7 | 2 | 13 | 2 | 1 | <1 | 0 | 0 |
| Vomissements | 5 | 1 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Constipation | 6 | 1 | 7 | <1 | 1 | <1 | 1 | <1 |
| Dyspepsie | 6 | 1 | 7 | <1 | 1 | <1 | 0 | 0 |
| TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 24 | 6 | 34 | 4 | 4 | 4 | 5 | 4 |
| Étourdissement | 6 | 1 | 15 | 2 | 1 | <1 | 2 | 2 |
| Dysphonie | 8 | 2 | 7 | <1 | 0 | 0 | 1 | <1 |
| SENS SPÉCIAUX ET AUTRES TROUBLES | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 18 | 4 | 28 | 4 | 0 | 0 | 8 | 6 |
| Altération du goût | 18 | 4 | 28 | 4 | 0 | 0 | 8 | 6 |
| TROUBLES DE L'APPAREIL URINAIRE | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 10 | 2 | 15 | 2 | 5 | 5 | 4 | 3 |
| Infection urinaire | 8 | 2 | 7 | <1 | 2 | 2 | 1 | <1 |
| TROUBLE DE L'APPAREIL MUSCULO-SQUELETTIQUE | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 14 | 3 | 13 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Myalgie | 7 | 2 | 4 | <1 | 2 | 2 | 1 | <1 |
| TROUBLES VISUELS | | | | | | | | |
| Toute MI dans l'organisme | 6 | 1 | 20 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Conjonctivite | 3 | <1 | 11 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Les manifestations indésirables couramment signalées sont celles signalées selon une fréquence d'au moins 1 % dans la documentation sur l'innocuité générale peu importe le lien causal avec le traitement.

MI = Manifestation indésirable

n = nombre de patients signalant une MI. % = pourcentage de patients signalant une MI.

CFC : présentation à base de chlorofluorocarbure. HFA : propulseur de recharge, présentation à base d'hydrofluoroalkane.

Les manifestations indésirables survenues avant la première prise du traitement à l'étude ne sont pas incluses.

Le traitement est le dernier traitement reçu par le patient avant l'apparition ou l'aggravation de la manifestation indésirable.

Une grande partie des manifestations indésirables mentionnées peut être attribuée aux propriétés anticholinergiques du bromure d'ipratropium. Comme c'est le cas avec tout traitement par inhalation, le bromure d'ipratropium peut causer des symptômes d'irritation localisée. Les

manifestations indésirables ont été identifiées à partir des données obtenues dans le cadre d'essais cliniques et de rapports de pharmacovigilance suivant l'homologation du médicament.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes signalées dans les études cliniques étaient le mal de tête, une irritation de la gorge, la toux, une sécheresse de la bouche, des troubles de motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée, vomissement), des étourdissements et des nausées.

À l'instar d'autres traitements par inhalation, incluant les bronchodilatateurs, une toux, une irritation localisée, un bronchospasme paradoxal et, dans de très rares cas, une exacerbation des symptômes ont été observés.

Manifestations indésirables du médicament signalées après la commercialisation du produit

Les manifestations indésirables les plus fréquemment observées avec le bromure d'ipratropium, tirées de données sur l'innocuité obtenues à l'échelle mondiale, y compris des données provenant de la pharmacovigilance, de rapports spontanés, de rapports de la documentation, sont énumérées ci-dessous par catégorie de système organique.

Troubles du système immunitaire

- hypersensibilité
- réaction anaphylactique

Troubles du système nerveux

- mal de tête
- étourdissements

Troubles oculaires

- vision trouble
- mydriase
- augmentation de la pression intra-oculaire
- glaucome
- douleur oculaire
- halos
- hyperémie conjonctivale
- œdème cornéen
- trouble de l'accommodation visuelle

Troubles cardiaques

- palpitations
- tachycardie supraventriculaire
- fibrillation auriculaire
- augmentation de la fréquence cardiaque

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- irritation de la gorge
- toux
- bronchospasme
- bronchospasme paradoxal
- laryngospasme
- œdème pharyngé
- sécheresse de la gorge

Troubles gastro-intestinaux

- sécheresse de la bouche
- nausées
- trouble de la motilité gastro-intestinale
- diarrhée
- constipation
- vomissements
- stomatite
- œdème de la bouche

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

- éruption cutanée
- prurit
- œdème de Quincke
- urticaires

Troubles rénaux et urinaires

- rétention urinaire

Étant donné que ces réactions sont signalées de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille exacte, il n'est pas possible d'estimer la fiabilité de leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Anticholinergiques

L'administration concomitante chronique de bromure d'ipratropium pour inhalation et d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas fait l'objet d'étude. Par conséquent, JAMP Ipratropium HFA ne doit pas être administré conjointement avec d'autres médicaments qui contiennent un antagoniste muscarinique à courte ou à longue durée d'action (p. ex., ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, uméclidinium).

L'effet de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium peut être accentué par

l'administration d'autres agents bêta₂-adrénergiques et des dérivés des xanthines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Des conseils du médecin sur l'arrêt tabagique devraient représenter la première étape du traitement de fumeurs atteints de MPOC, peu importe la présentation clinique, c.-à-d. bronchite chronique (avec ou sans restriction du débit de l'air) ou emphysème. L'arrêt tabagique est associé à des bienfaits symptomatiques considérables et présente un avantage prouvé en termes de survie.
- L'utilisation d'un dispositif d'espacement n'est pas requise.
- L'efficacité et l'innocuité de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Dose recommandée et modification posologique

La posologie optimale d'entretien doit être déterminée selon le sujet concerné et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale durant le traitement.

Dose recommandée : La posologie recommandée est de 2 doses mesurées (actionnements) (40 mcg) 3 ou 4 fois par jour. Au début du traitement, certains patients requièrent parfois jusqu'à 4 doses mesurées (actionnements) (80 mcg) au cours d'une même séance afin de retirer le meilleur avantage possible.

Dose quotidienne maximale : Ne pas dépasser la dose de 12 doses mesurées (actionnements) (240 mcg) par jour; un intervalle d'au moins 4 heures doit être respecté entre chaque dose.

Si le traitement ne procure pas une amélioration significative ou si l'état du patient se détériore, on recommande de consulter un médecin afin d'établir un nouveau plan de traitement. Dans le cas de dyspnée aiguë ou s'aggravant rapidement, on recommande de consulter un médecin immédiatement.

Omission de dose

En cas d'omission d'une dose, il faut prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Ne pas prendre de doses supplémentaires.

SURDOSAGE

Des doses allant jusqu'à 1,2 mg (60 bouffées) de bromure d'ipratropium ont été administrées par inhalateur sans manifestation d'effets anticholinergiques généraux graves. Des manifestations systémiques bénignes de l'action anticholinergique, dont la sécheresse de la bouche, des troubles d'accommodation visuelle et une augmentation de la fréquence cardiaque, peuvent survenir.

Si des signes d'une toxicité anticholinergique grave se manifestent, l'emploi d'inhibiteurs de la cholinestérase devrait être envisagé.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

À la suite d'une inhalation, le début d'action se manifeste dans les 5 à 15 premières minutes pour atteindre un effet optimal en 1 à 2 heures. Sa durée d'action persiste pour environ 2 heures avec une diminution graduelle subséquente de son effet. Une dose de 40 mcg administrée en inhalation exerce un effet bronchodilatateur d'une durée de quelque 6 heures.

Au cours d'études contrôlées de 90 jours menées auprès de patients souffrant de bronchospasme associé à une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC, bronchite chronique et emphysème), des améliorations significatives au niveau de la fonction pulmonaire sont survenues dans les 15 premières minutes suivant l'administration du médicament pour atteindre un effet maximal en 1 à 2 heures. L'effet a persisté pendant 4 à 6 heures.

Pharmacodynamie

Aucun signe de toxicité ne s'est manifesté à la suite de l'inhalation de fortes doses de bromure d'ipratropium par l'humain. De même, l'administration de 400 mcg à 10 sujets bien portants n'a entraîné aucun changement manifeste du pouls, de la tension artérielle, de la pression intra-oculaire, de la sécrétion salivaire, de l'accommodation visuelle ni des électrocardiogrammes. Dans une autre étude effectuée auprès de 12 volontaires bien portants, des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg administrées par inhalateur n'ont révélé aucun changement du pouls ni de la sécrétion salivaire.

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

Chez 14 patients recevant pendant 45 jours une dose de 40 mcg qid de solution de bromure d'ipratropium en inhalateur ou 40 mcg qid de solution de bromure d'ipratropium en inhalateur en association avec 5 mg qid de Berotec par voie orale, l'étude n'a révélé aucun changement de l'acuité visuelle, de la pression intra-oculaire, de la dimension de la pupille ni de l'accommodation visuelle. Des études sur la miction effectuées auprès de 20 patients de sexe masculin n'ont révélé aucune différence au niveau du débit urinaire, du temps de miction total et du délai avant l'obtention du débit maximum entre le placebo et une dose de 40 mcg tid de solution de bromure d'ipratropium pendant 3 jours.

Diverses études de provocation ont été effectuées avec le bromure d'ipratropium comme agent de protection. En présence d'un bronchospasme provoqué par des agents pharmacologiques, les doses cliniques de bromure d'ipratropium se sont avérées très efficaces contre la réaction provoquée par la méthacholine et l'acétylcholine, modérément efficaces contre celle provoquée par le propranolol et peu efficaces ou inefficaces contre la réaction provoquée par l'histamine ou la sérotonine. Des études sur le bronchospasme provoqué par l'exercice ont donné des résultats variables. Quelques essais ont montré que le bromure d'ipratropium n'a peu ou pas d'effet protecteur sur le bronchospasme provoqué par l'exercice. Par contre, d'autres études ont révélé que certains patients étaient protégés contre un tel bronchospasme. De même, les effets protecteurs du bromure d'ipratropium sur le bronchospasme provoqué par l'air froid ont été variables.

Des études de provocation par un antigène ont démontré que le bromure d'ipratropium offre une certaine protection contre la réaction « primaire » de l'asthme allergique et demeure sans effet sur la réaction « tardive ».

Étude sur la santé pulmonaire (*Lung Health Study*)

L'étude sur la santé pulmonaire (*Lung Health Study*) consiste en une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire menée entre octobre 1986 et avril 1994 en Amérique du Nord. Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité des programmes de désaccoutumance au tabac et l'administration de bronchodilatateur chez des fumeurs âgés de 35 à 60 ans souffrant de maladie pulmonaire obstructive bénigne. L'objectif principal ou paramètre d'évaluation était le taux de changement et le changement cumulatif du VEMS sur une période de 5 ans.

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

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

Les résultats ont démontré que les participants dans les deux groupes de désaccoutumance au tabac ont présenté une détérioration significativement moins élevée du VEMS que ceux du groupe témoin. Cette différence s'observait principalement au cours de la première année suivant

l'admission à l'étude et a été attribuée à la désaccoutumance au tabac. Ceux ayant réussi à arrêter de fumer obtenaient de meilleurs résultats. L'avantage associé à l'utilisation du bromure d'ipratropium disparaissait à l'arrêt du bromure d'ipratropium à la fin de l'étude.

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

Pharmacocinétique

Absorption :

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

Après l'inhalation, 10 à 30 % de la dose sont généralement déposés dans les poumons, selon la présentation et la technique d'inhalation utilisées. La majeure partie de la dose est avalée et traverse l'appareil gastro-intestinal.

La portion de la dose qui est déposée dans les poumons se rend rapidement dans la circulation (en quelques minutes).

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

L'excrétion rénale cumulative (0-24 h) du composé d'origine est d'environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, inférieure à 1 % d'une dose prise par voie orale et entre 3 et 13 % d'une dose administrée par inhalation. Selon ces données, la biodisponibilité systémique totale de doses orales et de doses inhalées de bromure d'ipratropium est estimée à 2 % et à 7 à 28 %, respectivement.

Par conséquent, les portions avalées de la dose de bromure d'ipratropium ne contribuent pas à

l'exposition systémique de façon pertinente.

Distribution :

Les paramètres pharmacocinétiques fondamentaux relatifs à la distribution de l'ipratropium ont été calculés à partir de données relatives au taux plasmatique suivant l'administration i.v. du médicament. Un déclin biphasique rapide de la concentration plasmatique a été observé pour l'ipratropium. Les principaux métabolites dans l'urine se lient faiblement au récepteur muscarinique. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 176 L ($\approx 2,4$ L/kg).

Le médicament ne se lie que faiblement (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. Des données non cliniques indiquent que l'amine quaternaire de l'ipratropium ne traverse pas la barrière placentaire ni hémato-encéphalique.

Les métabolites connus n'affichent aucune ou très peu d'affinité pour le récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

Métabolisme :

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien.

Après une administration intraveineuse, environ 60 % de la dose est métabolisée, en majeure partie probablement par oxydation par le foie.

Les métabolites connus sont formés par hydrolyse, déshydratation ou élimination du groupe hydroxyméthyle dans la fraction d'acide tropique.

Excrétion :

La demi-vie de la phase d'élimination terminale était d'environ 1,6 heure.

La clairance totale de l'ipratropium est de 2,3 L/minutes et la clairance rénale de 0,9 L/min. Lors d'une étude sur l'équilibre de l'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris le composé d'origine et tous les métabolites) était de 72,1 % après l'administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration orale et de 3,2 % après l'inhalation. La portion totale de radioactivité éliminée par les fèces était de 6,3 % après l'administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration orale et de 69,4 % après l'inhalation.

En ce qui concerne l'excrétion de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, la principale voie d'excrétion était la voie rénale. La demi-vie d'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse (composé d'origine et métabolites) est de 3,6 heures.

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

Populations et conditions particulières

Enfants

L'emploi de JAMP Ipratropium HFA est recommandé chez les patients de 18 ans et plus.

Insuffisance hépatique

La solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

La solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La cartouche d'aérosol devrait être gardée à la température de la pièce (15-30 °C); le contenu de la cartouche demeure stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être distribué dans son contenant original.

Attention : Le contenu de la cartouche est maintenu sous pression. La cartouche peut exploser si elle est chauffée. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, cuisinières ou autres sources de chaleur. Ne pas percer la cartouche ni la jeter dans un incinérateur ni la conserver à une température dépassant 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Éviter la vaporisation du médicament dans les yeux. Garder le produit à l'abri du gel.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium est un aérosol à doses mesurées contenant 10 mL de solution transparente et claire à 0.04% (P/P) de bromure d'ipratropium et d'un propulseur (1,1,1,2 – tétrafluoroéthane, de l'acide citrique, de l'alcool éthylique, de l'azote et de l'eau). La solution est fournie en boîte pressurisée, équipée d'une valve doseuse de 200 actionnements et d'un embout buccal. Chaque actionnement de la valve délivre 20 microgrammes de principes actifs.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

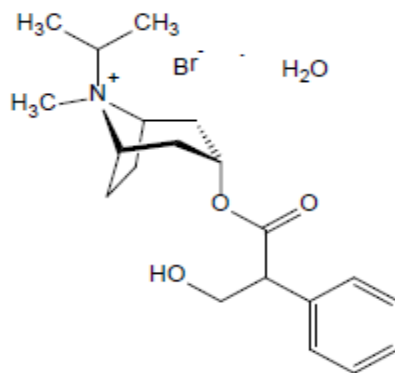
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : bromure d'ipratropium monohydraté

Nom chimique : bromure de tropanium monohydraté (8r)-8-Isopropyl-3-(±)-tropanyloxy α H, 5 α H

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{20}H_{30}BrNO_3 \cdot H_2O$; 430,38 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou presque blanche.
Soluble dans l'eau, librement soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la partie estérifiée est rapidement hydrolysée.

pH : entre 5,0 et 7,0

pKa (acide le plus fort) : 15,15

pKa (base la plus forte) : -2,7

ÉTUDES CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude adaptative séquentielle en deux étapes, randomisée, croisée et à dose unique de JAMP Ipratropium HFA (solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium) 20 mcg/dose mesurée de JAMP Pharma Corporation et Atrovent® de Laboratorios Boehringer Ingelheim España, S.A. a été menée chez des hommes et des femmes en santé dans des conditions à jeun. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité des 18 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Ipratropium (6 × 20 mcg) Sans correction de teneur **Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | % Ratio de moyennes géométriques | 90% Intervalle de confiance |
| AUC _T (pg/mL)* (hr) | 845,86 884,15 (31,32) | 824,47 859,22 (29,30) | 102,6 | 87,2 – 120,7 |
| AUC _I (pg/mL)* (hr) | 1063,77 1434,49 (134,05) | 1022,87 1064,35 (29,85) | 104,0 | 76,4 – 141,6 |
| C _{max} (pg/ mL) | 188,91 206,84 (49,18) | 159,06 175,14 (42,84) | 118,8 | 94,4 – 149,4 |
| T _{max} ³ (h) | 0,03 (0,03 – 0,17) | 0,08 (0,03 – 2,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 11,09 (123,09) | 9,77 (32,12) | | |

** Exprimé sous forme de moyenne géométrique des moindres carrés

¹ JAMP Ipratropium HFA (20 mcg/ dose mesurée) de JAMP Pharma Corporation

² Atrovent® (20 mcg/actuation) de Laboratorios Boehringer Ingelheim España, S.A.

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue)

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%)

Données démographiques et plan des études

L'efficacité de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium HFA a été examinée dans deux études cliniques contrôlées, à répartition aléatoire et à double insu. Ces études ont été menées auprès d'hommes et de femmes âgés de 40 ans et plus, ayant des antécédents de MPOC, des antécédents de tabagisme >10 paquets-années, un VEMS <65 % et un rapport VEMS/CVF < 70 %.

Tableau 2 – Sommaire des données démographiques des patients des études cliniques pour des indications spécifiques

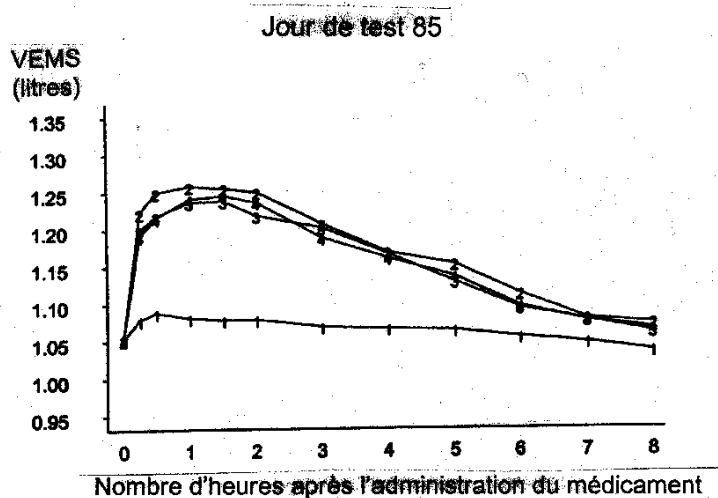
| Numéro de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Sujet (n = nombre) | Moyenne d'âge (variation) | Sexe |
|-------------------|---------------------------------|--|---|---------------------------|------------------------------|
| 244.1405 | Double insu, groupes parallèles | Ipratropium HFA 20 mcg 40 mcg Ipratropium CFC 20 mcg 2 inhalations orales, 4 fois par jour, 12 semaines | Ipratropium HFA n=125 n=127 Ipratropium CFC n=127 Placebo n=128 | 65,5 (41-87) | 313 hommes 194 femmes |
| 244.1408 | Double insu, groupes parallèles | Ipratropium HFA 20 mcg Ipratropium CFC 20 mcg 2 inhalations orales, 4 fois par jour, 12 semaines | Ipratropium HFA n=118 Ipratropium CFC n=56 | 66 (40-83) | 123 hommes 51 femmes |

Résultats des études

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par médicament actif et placebo d'une durée de 12 semaines, l'efficacité bronchodilatatrice de 40 mcg qid (n=125) et de 80 mcg qid (n=127) de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium comparativement à 40 mcg qid (n=127) de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium CFC et leurs placebos respectifs (HFA n=62, CFC n=66) a été évaluée auprès de 507 patients atteints de MPOC.

Les mesures en série du VEMS (indiquées ci-dessous comme changement moyen du VEMS par rapport à la valeur initiale au jour de test) au jour 85 ont démontré que 2 inhalations de la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium ont produit une amélioration significativement supérieure de la fonction pulmonaire que le placebo. Il a été démontré que la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium était comparable à la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium CFC sur le plan clinique.

VEMS moyen ajusté avec le temps au jour 85 avec la valeur initiale au jour de test comme covariance.



1 _____ 1 Placebo (n=128)

2 _____ 2 BI HFA 40 mcg (n=124)

3 _____ 3 BI HFA 80 mcg (n=126)

4 _____ 4 BI CFC 40 mcg (n=127)

Remarque : BI = bromure d'ipratropium; les moyennes sont ajustées pour les effets de centre et le VEMS initial au jour de test; les groupes placebo HFA et placebo CFC étaient combinés.

Le temps médian précédant l'augmentation de 15 % du VEMS variait entre 14 et 17,5 minutes. Le temps médian précédant l'effet maximum était de 90 minutes.

La dose de 40 mcg de bromure d'ipratropium HFA était aussi efficace que la dose de 40 mcg de bromure d'ipratropium CFC comme le démontrent des intervalles de confiance semblables pour les différences de l'ASC₀₋₆ du VEMS moyen ajusté (± 90 mL) à tous les jours de test. Le Tableau 3 présente un résumé de ces tests d'équivalence.

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES TESTS D'ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE ENTRE LE BROMURE D'IPRATROPIUM CFC À 40 mcg ET LE BROMURE D'IPRATROPIUM HFA À 40 ET 80 mcg – ANALYSE DES PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE GROUPES DE DONNÉES DE SUJETS AVEC INTENTION DE TRAITER PROVENANT D'UNE ÉTUDE AMÉRICAINE DE 12 SEMAINES SUR LA MPOC (244.1405)

| COMPARAISON DU BROMURE D'IPRATROPIUM CFC À 40 mcg AU : | | | | | | |
|--|------------|------------|-----------------------------------|------------|------------|--------------------------------|
| Bromure d'ipratropium HFA, 40 mcg | | | Bromure d'ipratropium HFA, 80 mcg | | | |
| | Différence | Écart type | Intervalle de confiance à 90 % | Différence | Écart type | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC ₀₋₆ du VEMS | | | | | | |
| Jour 1 | 0,024 | 0,020 | (-0,009, 0,056) | 0,045 | 0,020 | (0,013, 0,077) |
| Jour 29 | -0,012 | 0,020 | (-0,045, 0,022) | -0,006 | 0,020 | (-0,039, 0,028) |
| Jour 57 | -0,015 | 0,020 | (-0,047, 0,018) | -0,007 | 0,020 | (-0,039, 0,025) |
| Jour 85 | 0,014 | 0,020 | (-0,019, 0,047) | 0,002 | 0,020 | (-0,031, 0,034) |
| VEMS en pic plasmatique | | | | | | |
| Jour 1 | 0,040 | 0,023 | (0,003, 0,078) | 0,052 | 0,023 | (0,015, 0,090) |
| Jour 29 | 0,000 | 0,024 | (-0,038, 0,039) | -0,004 | 0,023 | (-0,043, 0,035) |
| Jour 57 | -0,001 | 0,022 | (-0,037, 0,034) | 0,005 | 0,021 | (-0,031, 0,040) |
| Jour 85 | 0,033 | 0,023 | (-0,005, 0,072) | 0,004 | 0,023 | (-0,034, 0,042) |

Dans une autre étude clinique à double insu de 12 semaines menée auprès de 174 adultes atteints de MPOC, la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium à 40 mcg qid (n=118) a été comparée à la solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium CFC à 40 mcg qid (n=56). L'innocuité et l'efficacité des présentations à base de HFA et de CFC se sont révélées comparables. Aucune différence significative n'a été constatée pour ce qui est de la réponse maximale ni du début et de la durée de la réponse thérapeutique.

L'équivalence thérapeutique a été démontrée lorsque l'intervalle de confiance unilatéral pour les différences thérapeutiques moyennes ajustées dans le VEMS en pic plasmatique et l'ASC₀₋₆ du VEMS était contenu dans la région d'équivalence définie comme étant supérieure à -0,120 L (Tableau 4). Des résultats semblables ont été obtenus pour la CVF en pic plasmatique et l'ASC₀₋₆ de la CVF.

TABLEAU 4 : ÉVALUATION DE LA DIFFÉRENCE ENTRE LES GROUPES DE TRAITEMENT EN TERMES DE VEMS EN PIC PLASMATIQUE ET ASC₀₋₆ DU VEMS (GROUPE DE DONNÉES AVEC INTENTION DE TRAITER) DANS UNE ÉTUDE BRITANNIQUE DE 12 SEMAINES SUR LA MPOC (244.1408)

| Traitements comparés : HFA-CFC | Différence de la moyenne ajustée* (écart-type) | Intervalle de confiance à 90 % pour la différence |
|-----------------------------------|---|--|
| VEMS en pic plasmatique | | |
| Visite 2 (Jour 0) | 0,0034 (0,0252 L) | -0,0383 L à 0,0451 L |
| Visite 4 (Jour 42) | 0,0227 (0,0245 L) | -0,0179 L à 0,0634 L |
| Visite 6 (Jour 84) | 0,0085 (0,0268 L) | -0,0359 L à 0,0529 L |
| ASC ₀₋₆ du VEMS | | |
| Visite 2 (Jour 0) | 0,0066 (0,0204 L) | -0,0272 L à 0,0403 L |
| Visite 4 (Jour 42) | 0,0452 (0,0211 L) | 0,0101 L à 0,0802 L |
| Visite 6 (Jour 84) | 0,0096 (0,0236 L) | -0,0295 L à 0,0487 L |

* Ajustée en fonction du VEMS initial au jour de test et du centre

L'efficacité bronchodilatatrice et la comparabilité de bromure d'ipratropium HFA par rapport au bromure d'ipratropium CFC ont également été démontrées dans l'étude d'un an sur l'innocuité et l'efficacité, menée auprès de 456 patients atteints de MPOC. Les résultats de cette étude étaient semblables à ceux obtenus durant l'étude de 12 semaines susmentionnée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire aux propriétés anticholinergiques (parasympholytiques). Au cours d'études non cliniques, il semblait inhiber les réflexes à médiation vagale en s'opposant à l'action de l'acétylcholine, agent transmetteur libéré du nerf vague. Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{++} causée par l'interaction de l'acétylcholine et du récepteur muscarinique du muscle lisse bronchique. La libération de Ca^{++} est influencée par le système de second messenger composé d'IP3 (inositol-triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

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

À l'administration intraveineuse chez le cobaye et le chien d'une dose efficace moyenne de 0,15 à 0,40 mcg/kg, de bromure d'ipratropium inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine et a un effet transitoire 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. Toutefois, la durée d'action est plus longue en comparaison de celle exercée par l'administration intraveineuse. L'examen histologique de muqueuses bronchiques humaines, à la suite d'inhalations répétées de bromure d'ipratropium, n'a relevé aucune modification des cellules épithéliales, ciliées ou caliciformes. De même, tant chez les sujets sains que chez les bronchitiques, la capacité d'excrétion muco-ciliaire à court terme n'a pas été altérée par l'inhalation d'une dose de 200 mcg de bromure d'ipratropium.

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

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

chiens, l'administration en aérosol d'environ 65 bouffées (0,04 mg/bouffée) a inhibé à 50 % le débit salivaire. Chez le rat, les effets sur la sécrétion gastrique ont révélé une différence d'au moins 100 fois entre les doses efficaces entériques et sous-cutanées.

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

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

TOXICOLOGIE

La tolérabilité locale et systémique du bromure d'ipratropium a fait l'objet d'études approfondies chez diverses espèces d'animaux et sur diverses voies d'administration.

TOXICITÉ AIGUË

La toxicité aiguë d'une administration par inhalation, orale et intraveineuse a fait l'objet d'études auprès de diverses espèces de rongeurs et autres animaux. La dose létale minimum administrée par inhalation chez des cobayes mâles était de 199 mg/kg. Chez des rats, aucun cas de mortalité n'a été observé aux posologies maximales techniquement possibles (c.-à-d. 0,05 mg/kg après une administration pendant 4 heures ou 160 bouffées de bromure d'ipratropium à 0,02 mg/bouffée).

Les valeurs de DL₅₀ par voie orale pour les souris, les rats et les lapins étaient de 1 585, 1 925 et 1 920 mg/kg, respectivement. La DL₅₀ par voie intraveineuse pour les souris, les rats et les chiens était de 13,6, 15,8 et environ 18,2 mg/kg, respectivement. Les signes cliniques comprenaient la mydriase, une sécheresse de la muqueuse buccale, une dyspnée, des tremblements, des spasmes et/ou une tachycardie.

| <u>ESPÈCES</u> | <u>SEXE</u> | <u>VOIE</u> | <u>DL₅₀(mg/kg)</u> |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Souris | | i.v. | 13,5 |
| Souris | M | i.v. | 12,3 |
| Souris | F | i.v. | 15,0 |
| Souris | | s.c. | 322 |

| | | |
|--------|-------|-------|
| Souris | s.c. | 300 |
| Souris | orale | 2 010 |
| Souris | orale | 1 038 |
| Rat | i.v. | 15,8 |
| Rat | s.c. | 1 500 |
| Rat | orale | 4 000 |
| Rat | orale | 1 722 |

Les signes de toxicité ont été l'apathie, une mobilité réduite, l'ataxie, une paralysie du muscle squelettique, des convulsions cloniques et des décès causés par une insuffisance respiratoire. Les signes toxiques ont persisté pendant 3 heures à la suite de l'administration intraveineuse et pendant 8 jours suivant l'administration orale. La toxicité plutôt faible d'une dose orale du médicament, par rapport à la toxicité élevée d'une dose administrée par voie intraveineuse, reflète la faible absorption gastro-intestinale.

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

Administrée par inhalation, la dose létale minimale chez le cobaye était de 199 mg/kg. Chez le rat, une dose de 11,5 mcg/L/h qid ou 48 mcg/kg/4 heures n'a pas entraîné de décès. La DL₅₀ orale et intraveineuse était considérablement plus élevée que la dose létale minimale par inhalation.

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

TOXICITÉ SUBAIGUË

VOIE ORALE

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

Dans une autre étude d'une durée totale de 4 semaines, on a administré à des chiens des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines) et 300 mg/kg durant la quatrième semaine. Les effets suivants ont été constatés à la suite de l'administration des doses moyennes et des doses élevées : la mydriase, une inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, une inflammation trachéale et

oculaire, une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids. Trois chiens, sur un total de 6 sont décédés lorsque la dose a été portée de 150 mg/kg à 300 mg/kg.

Une étude complémentaire chez les chiens d'une durée de 13 semaines, au cours de laquelle on a administré des doses de 1,5, 3,0 et 15 mg/kg, n'a révélé aucune modification pathologique sauf une inhibition de la sécrétion lacrymale associée à une kératoconjonctivite et à une sécheresse buccale. Ces effets étaient reliés à la dose administrée.

VOIE SOUS-CUTANÉE

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

Une étude de 4 semaines chez des chiens recevant des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les 5 derniers jours) a révélé les effets suivants : sécheresse des muqueuses buccale et nasale, mydriase, conjonctivite et kératite associées à une diminution des sécrétions lacrymales. Une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids ont également été observées. Un des chiens parmi le groupe recevant la forte dose est décédé. L'examen des viscères a révélé des signes de lésions hépatiques chez deux chiens ayant reçu les fortes doses, ainsi qu'une réduction du poids de leurs testicules. Ce dernier phénomène n'a pas été constaté lors d'études subséquentes.

INHALATION

Douze rats ont été exposés à du bromure d'ipratropium en aérosol à des teneurs de 11,5 mcg/L pendant 1 heure, 4 fois par jour durant une période de 7 jours. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Dans une autre étude, l'administration du bromure d'ipratropium à des doses de 128, 256 et 384 mcg par rat, par jour pendant 30 jours n'a montré aucun signe de toxicité sauf une réaction inflammatoire de faible intensité et des zones de fibrose et d'hémorragie localisées au mésométrium chez 2 des 9 femelles du groupe recevant la forte dose. Ce phénomène n'a pas été observé au cours d'études subséquentes.

Quatre singes rhésus ont reçu en inhalation 500 mcg de bromure d'ipratropium, deux fois par jour (dose totale de 1 mg/jour) pendant 7 jours. Aucun signe de toxicité provoquée par le médicament n'a été constaté.

Dans une autre étude, un groupe de singes rhésus a reçu en inhalation des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 mcg/jour pendant 6 semaines. Les tests comprenaient des mesures du taux de transport muco-ciliaire et la fréquence des battements ciliaires. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

TOXICITÉ CHRONIQUE

VOIE ORALE

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

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens aux doses de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la croissance du poids corporel a été constatée chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été signalés chez tous les groupes traités. On a observé une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale, cette dernière dégénérant en kératoconjonctivite. Des taux plus élevés de SGPT et de SGOT (15 et 75 mg/kg) ainsi que de phosphatase alcaline (75 mg/kg) ont été enregistrés. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez 2 chiens recevant la dose la plus élevée. On a également observé une dégénérescence graisseuse du foie, non proportionnelle à la dose administrée et variant d'un animal à l'autre.

INHALATION

Au cours d'études d'une durée de 6 mois sur l'administration du médicament par inhalation menées auprès de rats, de chiens et de singes rhésus, le niveau sans effet nocif observé était de 0,384 mg/kg/jour, 0,18 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour, respectivement. Une sécheresse de la muqueuse buccale et une tachycardie ont été observées chez des chiens. Aucune lésion histopathologique associée à la substance n'a été observée dans l'appareil broncho-pulmonaire ni dans d'autres organes. Le niveau sans effet nocif observé chez le rat après 18 mois d'administration par voie orale était de 0,5 mg/kg/jour.

Les études sur la toxicité de l'inhalation de doses répétées chez des rats pendant un maximum de 6 mois et des chiens pendant un maximum de 3 mois avec d'autres préparations (préparation intranasale, préparation contenant le nouveau propulseur HFA 134a et la préparation à base de poudre de lactose) n'ont révélé aucune information additionnelle sur le profil de toxicité générale du bromure d'ipratropium.

L'administration intranasale pendant un maximum de 6 mois a révélé un niveau sans effet supérieur à 0,20 mg/kg/jour chez des chiens et a corroboré des études antérieures sur l'administration intranasale pendant un maximum de 13 semaines. Des études sur la toxicité de doses répétées de bromure d'ipratropium ont démontré que les profils toxicologiques de la préparation HFA et de la préparation traditionnelle à base de CFC étaient semblables.

Administrée par inhalation à des rats (administration unique pendant 4 heures), une solution

aqueuse de bromure d'ipratropium (0,05 mg/kg) était localement bien tolérée. Lors d'études sur la toxicité de doses répétées, le bromure d'ipratropium était localement bien toléré.

Aucune anaphylaxie active ni réaction anaphylactique cutanée passive n'ont été observées chez le cobaye.

MUTAGÉNICITÉ

Des tests *in vitro* évaluant la mutagénicité sur les bactéries (test d'Ames) n'ont révélé aucun potentiel mutagène. Les résultats de tests *in vivo* (étude sur le micronucléus, épreuve létale dominante chez la souris, étude cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse de hamsters chinois) n'ont démontré aucune augmentation du taux d'aberrations chromosomiques.

Il n'y avait aucun signe de génotoxicité *in vitro* (test d'Ames) et *in vivo* (étude sur le micronucléus, épreuve létale dominante chez la souris, étude cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse de hamsters chinois).

POUVOIR CARCINOGENÈNE

Des études sur le pouvoir carcinogène ont été effectuées chez des souris (pendant 107 semaines) et chez des rats (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Ces études ont démontré que le bromure d'ipratropium ne provoque aucun effet oncogène ni carcinogène.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Des études évaluant l'influence possible du bromure d'ipratropium sur la fertilité, l'embryo-fœtotoxicité et le développement péri- et postnatal ont été menées chez la souris, le rat et le lapin.

Des doses orales élevées (1 000 mg/kg/jour chez le rat et 125 mg/kg/jour chez le lapin) étaient materno-toxiques pour les deux espèces et étaient embryo/fœtotoxiques chez le rat, sous forme d'une diminution du poids du fœtus. Aucune malformation d'origine médicamenteuse n'a été observée.

Au cours d'une étude tératologique sur l'administration par inhalation du médicament, les doses d'aérosol les plus élevées techniquement possibles, soit 1,5 mg/kg/jour chez le rat et 1,8 mg/kg/jour chez le lapin, n'ont produit aucun effet nuisible sur les paramètres relatifs aux portées ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Une étude sur la fertilité a été effectuée chez des rats recevant des doses orales de 5, 50 et 500 mg/kg administrées au cours des 60 jours précédant la gestation et au début de la gestation. Chez 8 des 20 couples, il y a eu un retard de fertilité suivant l'administration d'une dose de 500 mg/kg. Cette dose a provoqué une fausse gestation chez 5 des 20 femelles. En outre, le taux de conception a été réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé.

RÉFÉRENCES

1. Ahonen A, *et al.* Bronchodilator action of two different doses of ipratropium bromide (Sch 1000) compared with fenoterol and placebo. *Curr Ther Res* 1978;24:65.
2. Allen CJ, Campbell AH. Dose response of ipratropium bromide assessed by two methods. *Thorax* 1979;34:137.
3. Chervinsky P. Double-blind study of ipratropium bromide, a new anticholinergic bronchodilator. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:22.
4. Engelhardt A. Pharmacology and toxicology of Atrovent. *Scand J Respir Dis Suppl* 1979;103:110.
5. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *New England Journal of Medicine* 1984; 311:421-425.
6. Jaffe GV, *et al.* A comparative trial of Atrovent and Ventolin in chronic bronchitis. *Practitioner* 1980;224:433.
7. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991;99(4):871-876.
8. Lulling J, Delwiche JP, Ledent C, Prignot J. Controlled trial of the effect of repeated administration of ipratropium bromide on ventilatory function of patients with severe chronic airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1980;74:135-141.
9. Pavia D, *et al.* Effect of ipratropium bromide on mucociliary clearance and pulmonary function in reversible airways obstruction. *Thorax* 1979;34:501.
10. Poppius H, Salorinne Y. Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, Sch 1000, and salbutamol in chronic bronchitis. *Br Med J* 1973;4:134.
11. Rominger KL. Chemistry and pharmacokinetics of ipratropium bromide. *Scand J Respir Dis Suppl.* 1979;103:116.
12. Ruffin RE, *et al.* A comparison of the bronchodilator activity of Sch 1000 and salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:136.
13. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cumiskey JM, Delorenzo L, Gilman MJ, Gross GN, Gross NJ, Kotch A, Lakshminarayan S, Maguiere G, Miller M, Plummer A, Renzetti A, Sackner MA, Skorodin MS, Wanner A, Watanabe S. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-centre study. *Am J Med* 1986;81(Suppl 5A):81-90.
14. Atrovent® HFA(Ipratropium Bromide), Product Monograph, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd, Date of Revision: November 4, 2019, Control No.: 230291.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX
CONSOUMATEURS**

Pr JAMP Ipratropium HFA

Solution pressurisée pour inhalation de bromure d'ipratropium,
Norme maison

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre JAMP Ipratropium HFA et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de JAMP Ipratropium HFA. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de JAMP Ipratropium HFA.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

JAMP Ipratropium HFA est utilisé pour traiter la respiration sifflante ou l'essoufflement causé par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique, y compris la bronchite chronique et l'emphysème).

Comment agit ce médicament :

JAMP Ipratropium HFA fait partie d'une catégorie de médicaments nommés bronchodilatateurs, lesquels dégagent les voies respiratoires et facilitent la respiration.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

N'utilisez pas JAMP Ipratropium HFA si vous :

- êtes allergique au bromure d'ipratropium, à d'autres médicaments de type anticholinergique (qui contiennent de l'atropine ou des dérivés de l'atropine) ou aux autres composants de JAMP Ipratropium HFA (voir **Ingrédients non médicinaux**);
- êtes âgé de moins de 18 ans.

JAMP Ipratropium HFA ne devrait pas être utilisé pour le traitement de crises aiguës de bronchospasme lorsqu'une réponse rapide est nécessaire. En cas de crise soudaine d'essoufflement, vous devriez utiliser un autre médicament de secours à action rapide prescrit par votre médecin.

Ingrédient médicinal :

Bromure d'ipratropium

Ingrédients non médicinaux :

Acide citrique anhydre, azote, eau purifiée, éthanol et 1,1,1,2-tétrafluoroéthane.

Présentation :

Solution pressurisée pour inhalation à 20 mcg/dose mesurée

AVANT d'utiliser JAMP Ipratropium HFA, vous devriez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou désirez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez d'autres problèmes de santé;
- vous avez des problèmes oculaires tels que glaucome ou douleur oculaire;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux et tout médicament vendu sans ordonnance;
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous souffrez de fibrose kystique;
- vous avez des réactions ou allergies alimentaires, médicamenteuses ou entraînées par des préparations en aérosol.

L'utilisation de JAMP Ipratropium HFA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous devez prendre plus d'une dose pour soulager vos problèmes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- vous n'obtenez pas le même soulagement de votre médicament qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur thoracique;
- vous avez de la difficulté à uriner.

JAMP Ipratropium HFA peut causer des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une dilatation des pupilles et une vision trouble. Le cas échéant, vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec JAMP Ipratropium HFA :

- autres médicaments anticholinergiques, tels que le bromure d'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium et l'uméclidinium;
- dérivés de la xanthine tels que la théophylline;
- agents bêta₂-adrénergiques, tels que le salbutamol.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **La solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA a été prescrite pour traiter votre affection actuelle. NE PAS la donner à une autre personne.**
- **NE PAS dépasser le nombre de bouffées prescrit par votre médecin.**
- **NE PAS utiliser l'inhalateur plus souvent que la fréquence recommandée par votre médecin.**
- **NE PAS prendre d'autres médicaments sans l'avis de votre médecin. Si vous consultez un *autre* médecin, dentiste ou pharmacien, n'oubliez pas de lui dire que vous utilisez la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA.**
- **Lorsque vous utilisez la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA avec un embout buccal standard, faites attention de ne pas vaporiser le produit dans vos yeux.**
- **Le contenant est sous pression; il ne faut donc pas user de force pour l'ouvrir ni l'exposer à des températures supérieures à 50 °C.**

Dose habituelle pour les adultes :

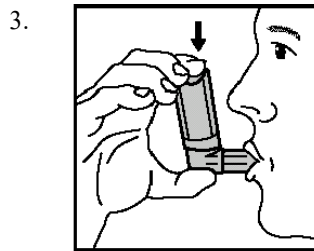
La dose habituelle est de 2 bouffées 3 ou 4 fois par jour. Un intervalle d'au moins 4 heures doit être respecté entre les doses. Certaines personnes peuvent avoir besoin de 4 bouffées au début du traitement. Ne pas prendre plus de 12 bouffées par jour.

Comment utiliser la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA :

L'embout buccal en plastique a été spécialement conçu pour être utilisé avec la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA pour que vous receviez toujours la quantité exacte de médicament. L'embout buccal ne doit pas être utilisé avec une autre solution pressurisée pour inhalation de même que la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA ne doit pas être utilisée avec un embout buccal autre que celui fourni avec le produit.

Si du mucus encombre vos voies respiratoires, essayez de les dégager le plus complètement possible en toussant avant d'utiliser la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA. Cette précaution facilitera le passage de la solution pressurisée pour inhalation de JAMP Ipratropium HFA plus profondément dans les poumons.

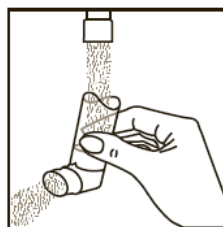
1. Retirez le capuchon protecteur de l'inhalateur.
2. Pressez deux fois sur la partie supérieure de l'inhalateur afin de libérer 2 bouffées dans l'air avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois. Si vous n'avez pas utilisé l'inhalateur depuis plus de 3 jours, une seule bouffée doit être libérée avant d'utiliser l'inhalateur.



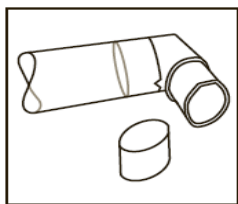
3. Expirez autant d'air que possible.
 - a) Placez l'embout buccal dans la bouche et serrez les lèvres autour de l'embout. Ne serrez pas les dents et gardez la langue à plat pour permettre au médicament de se rendre aux poumons. La flèche et la base de l'inhalateur doivent pointer vers le haut.
 - b) Appuyez sur la partie supérieure de l'inhalateur et inspirez profondément par la bouche en même temps.
4. Retenez votre souffle pendant quelques secondes et expirez lentement.
5. Si votre médecin vous a recommandé de prendre une deuxième bouffée, attendez environ une minute avant de répéter les étapes 3 et 4.
6. Remettez le capuchon protecteur en place.

Entretien de l'embout buccal/cartouche :

Étant donné que la cartouche n'est pas transparente, il est impossible de voir s'il reste encore du médicament à l'intérieur. L'inhalateur libérera **200** doses. Une fois ces doses utilisées (habituellement après 3 semaines si l'inhalateur est utilisé conformément aux directives), il est possible qu'il reste un peu de liquide dans l'inhalateur. L'inhalateur devrait quand même être remplacé afin de faire en sorte que vous receviez la bonne quantité de médicament à chaque actionnement.



Vous devriez nettoyer l'embout buccal au moins une fois par semaine. Il est important de bien nettoyer l'embout buccal de l'inhalateur afin d'éviter que du médicament s'accumule et obstrue le passage du médicament. Pour nettoyer l'inhalateur, enlevez d'abord le capuchon, puis détachez la cartouche de l'embout buccal. Rincez l'embout buccal à l'eau tiède jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de traces de médicament ou de saletés.



Une fois que l'embout buccal a été nettoyé, veuillez le laisser sécher à l'air **sans** utiliser de système de chauffage. Remettez la cartouche et le capuchon en place une fois que l'inhalateur est complètement sec.

Surdosage :

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

Omission de dose :

Si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez la prochaine dose comme prévu. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- mal de tête, étourdissements;
- nausées (mal de cœur), problèmes de digestion tels que constipation, diarrhée et vomissements;
- voix altérée;
- irritation de la gorge, toux, bouche ou gorge sèche, goût désagréable; vous pouvez sucer un bonbon amer ou vous rincer la bouche.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires vous incommodent gravement, veuillez en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | | Parlez-en immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|------------------|---|--|-------------------|---|
| | | Si grave seulement | Dans tous les cas | |
| Peu fréquent | Bronchospasme : augmentation de la respiration sifflante ou sensation d'oppression dans la poitrine, difficulté à respirer, quintes de toux | | | ✓ |
| | Essoufflement | | | ✓ |
| | Éruption cutanée | | | ✓ |
| | Réaction allergique : éruption cutanée, urticaires, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, sensation d'étranglement due à l'enflure des muscles entourant les cordes vocales | | | ✓ |
| | Battements de cœur rapides ou irréguliers : sensation que votre cœur bat rapidement ou de manière irrégulière | | | ✓ |
| | Troubles oculaires : apparition ou aggravation d'une pression intra-oculaire, douleur ou inconfort oculaire, vision trouble, halos ou images colorées, ou rougeur des yeux | | | ✓ |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Parlez-en immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|---|--|-------------------|---|
| | Si grave seulement | Dans tous les cas | |
| Rétention urinaire : difficulté à uriner, douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner, jet d'urine faible ou goutte à goutte | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par JAMP Ipratropium HFA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

- **Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**
- Garder à la température de la pièce (15-30 °C). Ne pas congeler.
- La cartouche peut exploser si elle est chauffée. Le contenu de la cartouche est maintenu sous pression. Ne pas mettre dans l'eau chaude ni près des radiateurs, cuisinières ou autres sources de chaleur. Ne pas percer la cartouche ni la jeter dans un incinérateur ni la conserver à une température dépassant 30 °C.
- La date d'expiration de ce médicament est indiquée sur l'étiquette. Ne pas utiliser ce médicament après la date indiquée.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de JAMP Ipratropium HFA, vous pouvez :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en téléphonant le 1-800-399-9091.

Le présent feuillet a été rédigé par :
JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 24 octobre 2023