

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAA-IPRAVENT

Solution de bromure d'ipratropium pour inhalation

Solution, 250 mcg/mL (0,025 %) en bouteilles de 20 mL, pour inhalation orale

Norme maison

BRONCHODILATATEUR

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date d'approbation initiale :
12 août 1994

Date de révision :
05 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273380

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2023-09
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique.	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fertilité	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'approbation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10

7.1.2	Allaitement.....	10
7.1.3	Enfants.....	10
7.1.4	Personnes âgées.....	10
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES.....	24
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	24
15	MICROBIOLOGIE.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	25
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	26
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AA-IPRAVENT (solution de bromure d'ipratropium pour inhalation) est indiqué pour les cas suivants :

- le traitement du bronchospasme associé aux exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), notamment la bronchite chronique et l'emphysème;
- le traitement du bronchospasme associé aux exacerbations aiguës graves d'asthme bronchique, lorsqu'elle est utilisée en association avec un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (comme le salbutamol).

La solution pour inhalation AA-IPRAVENT doit être administrée à l'aide d'un nébuliseur à débit gazeux (oxygène ou air comprimé).

1.1 Enfants

Enfants (< 5 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'efficacité et l'innocuité d'AA-IPRAVENT chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients âgés peuvent utiliser AA-IPRAVENT à la dose recommandée.

2 CONTRE-INDICATIONS

AA-IPRAVENT est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant, ou à l'atropine ou à ses dérivés. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Bronchospasme paradoxal :**
Comme avec d'autres médicaments inhalés, l'AA-IPRAVENT peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant être mortel. En cas d'un bronchospasme paradoxal, l'AA-IPRAVENT doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La première étape du traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez les patients qui fument doit être les conseils de professionnels de la santé sur l'arrêt du tabac, peu importe le tableau clinique, c'est-à-dire bronchite chronique (avec ou sans limitation du débit d'air) ou emphysème. L'arrêt du tabagisme procure une diminution considérable des symptômes et confère un avantage sur le plan de la survie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Chez les adultes, la dose unique moyenne de la solution AA-IPRAVENT (bromure d'ipratropium) est de 250 à 500 µg. Chez les enfants, âgés de 5 à 12 ans, la dose recommandée est de 125 à 250 µg de bromure d'ipratropium. Dans la plupart des cas, aucune dilution avec une solution physiologique stérile ne contenant aucun agent de conservation n'est nécessaire. Cependant, un volume de solution AA-IPRAVENT inférieur à 2 mL s'avère insuffisant pour la nébulisation. Par conséquent, la solution doit être diluée avec une solution saline ou avec une autre solution pour nébulisation compatible jusqu'à l'obtention d'un volume maximum de 2 à 5 mL. (voir [13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES](#)).
- Le traitement par la solution AA-IPRAVENT peut être répété toutes les 4 à 6 heures si nécessaire.
- Les doses quotidiennes supérieures à 2 mg chez l'adulte doivent être administrées sous la supervision d'un médecin.
- La dose recommandée de solution pour inhalation AA-IPRAVENT (bromure d'ipratropium) dans le traitement d'entretien du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique est de 500 µg 3 ou 4 fois par jour.
- Si le traitement ne produit pas d'amélioration significative ou si l'état du patient s'aggrave, il faut consulter un médecin afin de déterminer un nouveau plan thérapeutique. En cas de dyspnée aiguë ou qui s'aggrave rapidement, il faut immédiatement consulter un professionnel de la santé.

4.4 Administration

La solution de bromure d'ipratropium pour inhalation est destinée à l'inhalation seulement au moyen d'un dispositif de nébulisation approprié et ne doit pas être administrée par voie orale ni parentérale.

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

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.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il faut prendre la prochaine dose au moment prévu. Il ne faut pas prendre une dose supplémentaire.

5 SURDOSAGE

Des doses de bromure d'ipratropium allant jusqu'à 1,2 mg (60 inhalations) ont été administrées à l'aide d'un nébuliseur sans occasionner d'effets anticholinergiques généraux graves. Des manifestations généralisées 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 toxicité anticholinergique grave.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Solution en bouteille de 20 mL (0,025 %)	Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, eau purifiée et EDTA de disodium dihydraté.

Description

Bouteille de 20 mL : AA-IPRAVENT se présente sous la forme d'une solution transparente incolore isotonique (20 mL) contenant du bromure d'ipratropium à 250 mcg/mL (0,025 % p/v), ainsi que du chlorure de benzalkonium 250 mcg/mL (0.025% p/v) et de l'EDTA de disodium 500 mcg/mL (0.05% p/v) comme agents de conservation à pH de 3,4, conditionnée dans une bouteille en verre ambré munie d'un capuchon à vis.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients doivent être formés à l'utilisation du nébuliseur.

Il faut veiller à ne pas projeter accidentellement la solution dans les yeux.

La solution de bromure d'ipratropium pour inhalation doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'une hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire et d'une obstruction du col de la vessie.

AA-IPRAVENT 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 β_2 -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.

La solution de inhalation de bromure d'ipratropium, lorsqu'elle est administrée à des patients souffrant d'asthme aigu sévère, doit être utilisée avec un traitement concomitant par agoniste bêta₂ adrénergiques. Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec un agoniste bêta-₂ adrénergique, il peut y avoir des effets indésirables supplémentaires et des interactions médicamenteuses (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) ; voir également la [monographie de produit Combivent® UDV](#) pour plus d'informations pertinentes).

- Utilisation Excessive et Utilisation avec d'autres Antagonistes Muscariniques :**
AA-IPRAVENT ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées. Pour éviter tout risque de surdosage, AA-IPRAVENT ne doit en aucun cas être administré de façon concomitante avec d'autres médicaments renfermant 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, la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant

un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité](#).

Cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires, comme des arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire ou tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques. Voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être informés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables tels que des étourdissements, des troubles de l'accommodation, une mydriase et une vision floue pendant le traitement par la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation. Le patient doit faire preuve de prudence lorsqu'il conduit ou utilise un véhicule ou des machines potentiellement dangereuses.

Gastro-intestinal

Les patients atteints de fibrose kystique pourraient être plus susceptibles de présenter des troubles de la motilité gastro-intestinale.

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, y compris urticaire, œdème de Quincke, éruption, bronchospasme, anaphylaxie et œdème oropharyngé, peuvent survenir après l'administration du bromure d'ipratropium. Au cours des essais cliniques et de la pharmacovigilance des produits à base d'ipratropium, des réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, prurit, œdème angioneurotique de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris urticaire géante), laryngospasme et réactions anaphylactiques, ont été signalées. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Troubles du système immunitaire](#). Si une telle réaction se produit, le traitement par la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation devrait être interrompu sur le champ et un autre traitement devrait être envisagé.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Ophtalmologique

- **Aggravation du glaucome à angle fermé :**

La solution de bromure d'ipratropium pour inhalation devrait être utilisée avec précaution 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'entre pas en contact avec les yeux. Les patients devraient être avisés qu'une telle vaporisation peut entraîner l'apparition ou l'aggravation d'un

glaucome à angle fermé. Des cas isolés de complications oculaires (par exemple, mydriase, augmentation de la tension oculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été signalés lorsque le bromure d'ipratropium nébulisé seul ou en association avec un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, est entré en contact avec les yeux.

L'administration d'une solution d'ipratropium et d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques 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. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes de glaucome à angle fermé aigu (par exemple, douleur ou malaise oculaire, vision trouble, halos visuels ou images colorées associés à des yeux rouges causés par une congestion conjonctivale et un œdème cornéen). Les patients devraient être avisés de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît. Des gouttes myotiques seules ne sont pas considérées comme un traitement efficace.

Rénal

- **Aggravation de la rétention urinaire :**

La solution de bromure d'ipratropium pour inhalation devrait être utilisée avec précaution chez les patients présentant une rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients devraient être attentifs aux signes et aux symptômes d'hypertrophie de la prostate ou d'obstruction du col de la vessie (par exemple, difficulté à uriner, miction douloureuse). Les patients devraient être avisés de consulter un médecin immédiatement si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour le bromure d'ipratropium. Des études non cliniques menées avec le bromure d'ipratropium n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#).

- **Risque tératogène**

Des études non cliniques n'ont démontré aucun effet embryotoxique ni tératogène par suite de l'inhalation ou de l'administration intranasale de doses considérablement supérieures aux doses recommandées chez l'humain.

Respiratoire

La solution de bromure d'ipratropium pour inhalation offerte en bouteille multidose de 20 mL contient des agents de conservation (chlorure de benzalkonium et édétate disodique [éthylènediaminetétraacétate de disodium]). Il a été signalé que ces agents de conservation

pouvaient provoquer une bronchoconstriction chez certains patients aux voies aériennes hyperréactives.

La solution de bromure d'ipratropium pour inhalation ne doit pas être utilisée seule pour calmer une crise d'asthme aiguë, car le médicament commence à agir plus lentement qu'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques.

- **Dyspnée :**

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation pendant la grossesse n'a pas été établie. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation chez des femmes enceintes.

Étant donné que les résultats des études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation ne devrait être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque possible pour l'enfant à naître.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude n'a été menée spécifiquement sur 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 la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation est administrée à des femmes qui allaitent. Les bienfaits de l'administration de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation pendant l'allaitement et les effets possibles sur le nourrisson doivent être soupesés.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 5 ans) : L'efficacité et l'innocuité du bromure d'ipratropium n'ont pas été établies chez les enfants de moins de cinq ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients âgés peuvent utiliser AA-IPRAVENT à la dose recommandée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- Effets oculaires. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie](#).
- Rétention urinaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Administration d'urgence

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

Tableau 2

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)
Troubles cardiaques	
Palpitations	0,5
Troubles de l'œil	
Sensation de brûlure oculaire	0,9
Troubles gastro-intestinaux	
Sécheresse de la bouche ou de la gorge	9,3
Goût désagréable dans la bouche	5,1
Nausées	0,9
Troubles du système nerveux	
Tremblements	4,2
Céphalées	0,5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Exacerbation des symptômes	4,2
Toux	0,9
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Hyperhidrose	0,9

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

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

Le tableau ci-dessous compare la fréquence des effets indésirables observés avec le traitement d'association par le bromure d'ipratropium et un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (fénotérol ou salbutamol) en solution à celle associée à un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques en monothérapie.

Tableau 3

Effet indésirable	Bromure d'ipratropium + agoniste des récepteurs β_2-adrénergiques (% sur 94 patients)	Agoniste des récepteurs β_2-adrénergique
Troubles cardiaques		
Palpitations	2,1	1,0
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse de la bouche	16,0	28,1
Goût désagréable dans la bouche	16,0	13,5
Vomissements	2,1	2,1
Troubles du système nerveux		
Tremblements	31,9	26,0
Céphalées	1,1	2,1
Étourdissements	0,0	1,0
Engourdissement des jambes	0,0	1,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	1,1	0,0
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	1,1	0,0

Administration à long terme

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement par le bromure d'ipratropium observés chez 219 patients atteints d'une MPOC ayant pris part à des essais cliniques contrôlés de longue durée (12 semaines) a été établie comme suit :

Tableau 4

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)
Troubles cardiaques	
Palpitations	0,9
Troubles de l'œil	
Douleur oculaire	0,9
Troubles gastro-intestinaux	
Sécheresse de la bouche	2,7
Nausées	0,9
Troubles du système nerveux	
Céphalées	1,8
Tremblements	0,9
Troubles rénaux et urinaires	
Rétention urinaire	1,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux	1,8
Dyspnée	1,8

Parmi les événements indésirables survenus signalés se manifestant chez au moins 1 % des sujets, on compte une rhinite (0,9 %) et des expectorations accrues (0,9 %).

Chacun des effets indésirables suivants a été signalé chez un patient : bronchospasme, tachycardie et urticaire.

Chacun des événements indésirables suivants a aussi été observé chez un patient : bronchite, douleur thoracique, dépression, fatigue, symptômes pseudo-grippaux, hypoesthésie, salivation excessive, insomnie, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite et somnolence.

La fréquence des effets indésirables ayant un lien de causalité possible avec le traitement médicamenteux observés chez plus de 1 % des patients atteints d'une MPOC qui avaient pris part à des essais cliniques contrôlés de longue durée (12 semaines) comparant l'efficacité et l'innocuité du traitement d'association par le bromure d'ipratropium et un agoniste des

récepteurs β_2 -adrénergiques (métaprotérénol ou salbutamol) à celles d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques en monothérapie a été établie comme suit :

Tableau 5

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)	
	Bromure d'ipratropium + agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (n = 208)	Agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (n = 417)
Troubles de l'œil		
Vision anormale	0,5	1,2
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse de la bouche	2,4	1,0
Dysgueusie	1,9	1,2
Nausées	1,0	1,7
Constipation	1,4	0,0
Dyspepsie	1,0	0,0
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Douleur à la poitrine	1,4	0,7
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4,3	1,7
Tremblements	3,8	3,4
Étourdissements	1,4	1,9
Troubles mentaux		
Nervosité	3,8	1,9
Insomnie	1,9	0,2
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	1,0	0,2
Pollakiurie	1,0	0,2

Effet indésirable	Pourcentage de patients (%)	
	Bromure d'ipratropium + agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (n = 208)	Agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (n = 417)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	2,4	3,4
Bronchite	2,9	2,9
Toux	1,4	1,0
Dysphonie	1,0	0,2
Bronchospasme aggravé	1,0	0,7

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Certains effets secondaires tels que tachycardie et palpitations, tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire, troubles de l'accommodation oculaire, nausées 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 observés après la mise en marché

Les données sur l'innocuité obtenues à l'échelle mondiale, incluant les données de pharmacovigilance, les signalements spontanés et les rapports documentés indiquent que les effets indésirables de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation les plus fréquemment signalés, qui ne sont pas de nature respiratoire, sont la céphalée et la sécheresse de la bouche/gorge.

Voici d'autres effets indésirables post-commercialisation qui ont été signalés pour les produits à base de bromure d'ipratropium inhalés.

Troubles cardiaques : Palpitations, tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, augmentation de la fréquence cardiaque.

Troubles oculaires : Vision trouble, mydriase, augmentation de la tension oculaire, glaucome, douleur oculaire, perception de halos, hyperémie conjonctivale, œdème de la cornée, trouble de l'accommodation.

Troubles gastro-intestinaux : Nausées, troubles de la motilité gastro-intestinale, diarrhée, constipation, vomissements, stomatite, œdème de la bouche.

Troubles du système immunitaire : Des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir suite à l'administration de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation. Des réactions de type allergique, comme une éruption cutanée, un prurit, un œdème angioneurotique de la langue, des lèvres et du visage, de l'urticaire (y compris une urticaire géante), un laryngospasme, un œdème oropharyngé, un bronchospasme et des réactions anaphylactiques, peuvent survenir.

Troubles du système nerveux : Des étourdissements ont été signalés.

Troubles rénaux et urinaires : Rétention urinaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Irritation de la gorge, toux, bronchospasme paradoxal.

Comme il s'agit d'effets signalés à titre volontaire par une population de patients de taille imprécise, il n'est pas possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de causalité entre leur survenue et l'exposition au médicament.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

9.4 Interactions médicament-médicament

La co-administration chronique de la solution inhalation de bromure d'ipratropium avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Il existe un potentiel d'interaction additive avec les médicaments anticholinergiques utilisés en concomitance. Par conséquent, AA-IPRAVENT ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un antagoniste muscarinique à courte ou longue durée d'action (par exemple, ipratropium, tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, umeclidinium).

La solution inhalation de bromure d'ipratropium avec conservateurs (c'est-à-dire provenant du flacon multidose de 20 ml) ne doit pas être mélangée avec du cromoglycate de sodium, car cela produit une solution trouble causée par la complexation entre les conservateurs et le cromoglycate de sodium.

Dans le traitement aigu et d'entretien de l'obstruction chronique réversible des voies respiratoires, il a été démontré que le bromure d'ipratropium fournit des effets bronchodilatateurs additifs à la théophylline et aux agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (amines sympathomimétiques). L'inhalation répétée de bromure d'ipratropium n'a pas été associée à une tolérance aux effets bronchodilatateurs.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Il commence à agir dans les 5 à 15 minutes suivant l'inhalation pour atteindre son effet optimal en l'espace d'une ou deux heures. L'effet se maintient pendant environ deux heures de plus 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 doses uniques élevées de bromure d'ipratropium. L'administration de 400 µg de bromure d'ipratropium à 10 sujets en bonne santé n'a entraîné aucun changement quant au pouls, à la tension artérielle, à la tension oculaire, à la sécrétion salivaire, à l'accommodation visuelle ou à l'ECG. De même qu'aucun changement n'a été observé pour ce qui est du pouls et de la sécrétion salivaire dans une autre étude menée auprès de 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 fénotérol à raison de 5 mg 4 fois par jour. Aucun changement n'a été observé en ce qui concerne l'acuité visuelle, la tension oculaire, la dimension de la pupille ou 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.

On a réalisé tout un éventail d'épreuves de provocation 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 études sur le bronchospasme d'effort ont donné des résultats variables. Certaines indiquent que le bromure d'ipratropium exerce peu ou pas d'effet protecteur contre le bronchospasme d'effort tandis que d'autres montrent que certains patients ont bénéficié d'une protection contre ce type de bronchospasme. Les résultats relatifs aux effets protecteurs du bromure d'ipratropium contre le bronchospasme provoqué par l'air froid sont également 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) est une étude clinique multicentrique à répartition aléatoire ayant eu lieu d'octobre 1986 à avril 1994 en Amérique du Nord. Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité des programmes de désaccoutumance au tabac et l'administration de bronchodilatateur chez des fumeurs âgés de 35 à 60 ans souffrant de maladie pulmonaire obstructive bénigne. L'objectif principal ou critère de fin d'essai était le

taux d'amélioration et l'amélioration cumulative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sur une période de 5 ans.

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

La désaccoutumance au tabac consistait en un programme intensif de 12 séances pour arrêter de fumer portant sur la modification du comportement et l'utilisation de gomme à base de nicotine, et d'un programme de suivi de 5 ans pour minimiser les rechutes. Deux bouffées de bromure d'ipratropium, administrées par aérosol-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. Le bienfait associé à l'utilisation du bromure d'ipratropium disparaissait à l'arrêt du traitement par le bromure d'ipratropium à la fin de l'étude.

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

Pharmacocinétique non clinique

Le bromure d'ipratropium est un agent anticholinergique qui, administré en aérosol, exerce principalement ses effets sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, il inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine après l'administration intraveineuse d'une dose efficace moyenne (DE_{50}) de 0,15 à 0,40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, avec un effet transitoire sur la tension artérielle. En inhalation, environ 25 μg 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. L'examen histologique de muqueuses bronchiques humaines après l'inhalation répétée de bromure d'ipratropium n'a mis en évidence aucune modification des cellules épithéliales, ciliées ou caliciformes. La clairance mucociliaire à court terme n'a pas été altérée par l'inhalation d'une dose de 200 mcg de bromure d'ipratropium, ni chez les sujets en bonne santé ni chez les patients bronchitiques.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium en administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués sur plusieurs autres systèmes, appareils ou 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 (d'efficacité 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. Dans une autre étude menée chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses d'ipratropium a suffi pour faire varier la tension artérielle et la fréquence cardiaque, mais il a fallu en administrer 100 inhalations (40 mcg/inhalation) à l'aide d'un aérosol-doseur pour obtenir une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

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 inhalations (0,04 mg/inhalation) à l'aide d'un aérosol a réduit de moitié le débit salivaire. Dans le même ordre d'idée, 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 après une 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.

Chez la souris, l'administration sous-cutanée de bromure d'ipratropium a inhibé les effets sécrétoires de l'oxitropium, un agoniste cholinergique. Des effets spasmolytiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalents sinon supérieurs à ceux de l'atropine ont été observés. Des tests *in vitro* sur le rectum isolé de cobaye ont révélé que le bromure d'ipratropium inhibait l'action spasmogène de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais non le spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques sur des préparations de vessies et d'intestins de chien *in situ*. Les doses intraveineuses de bromure d'ipratropium se sont révélées 500 fois plus puissantes que les doses administrées par voie orale ou intraduodénale.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le bromure d'ipratropium est absorbé rapidement suivant l'inhalation orale d'une dose nominale de 40 mcg administrée au moyen d'un aérosol-doseur. La concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 32 pg/mL) est atteinte en moins de 5 minutes suivant l'inhalation. L'effet thérapeutique du bromure d'ipratropium est produit par une action localisée dans les

voies respiratoires. Par conséquent, les courbes de temps de la bronchodilatation et de la pharmacocinétique générale ne sont pas parallèles. La courbe indiquant la concentration plasmatique en fonction du temps était semblable à celle obtenue à la suite de l'administration orale. Cette analogie semble refléter la forte portion de la dose inhalée qui se dépose sur la muqueuse pharyngienne et qui est par la suite ingérée.

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

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

Distribution

Les paramètres cinétiques décrivant l'élimination 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. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d\text{éq}}$) est d'environ 176 L (2,4 L/kg).

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

Métabolisme

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

Élimination

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien. Dans une étude sur l'équilibre de l'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris la molécule mère et tous les métabolites) était de 72,1 % après une administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration par voie orale et de 3,2 % après l'inhalation. La radioactivité totale éliminée par les fèces était de 6,3 % par suite d'une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration par voie

orale et de 69,4 % après l'inhalation. Pour ce qui est de l'excrétion de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, le médicament était éliminé principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse (molécule mère et métabolites) est de 3,6 heures. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les bouteilles non ouvertes de solution AA-IPRAVENT doivent être entreposées à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Après dilution dans une solution stérile pour inhalation de chlorure de sodium à 0,9 % USP, la solution doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à température ambiante et dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

Un test de provocation contrôlé portant sur les agents de conservation a été mené conformément aux lignes directrices actuelles de l'USP en matière d'épreuves d'efficacité des agents de conservation. Les résultats indiquent que lorsque les bouteilles de solution de bromure d'ipratropium pour inhalation sont ouvertes et refermées à plusieurs reprises, simulant l'utilisation par un patient, la solution reste stable jusqu'à 28 jours, lorsque conservée à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

La solution de bromure d'ipratropium a été mélangée à Alupent^{MD} (sulfate d'orciprénaline), à Berotec^{MD} (bromhydrate fénotérol) ou à du sulfate de salbutamol (6 mg/mL, avec du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation) et diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % bactériostatique (solution saline ordinaire, avec du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation) dans le cadre d'expériences de laboratoire réalisées dans des conditions contrôlées. Les mélanges sont restés stables pendant sept jours à la température ambiante. Il est recommandé d'utiliser uniquement des solutions stériles de chlorure de sodium à 0,9 % bactériostatique (avec du chlorure de benzalkonium à 0,01 % comme agent de conservation) pour maintenir la bonne concentration d'agent de conservation dans le mélange lors de la préparation.

L'innocuité des agents de conservation autres que le chlorure de benzalkonium n'a pas été établie.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou dans les ordures ménagères. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Incompatibilités :

AA-IPRAVENT en solution avec agents de conservation (bouteille multidose de 20 mL) ne doit pas être mélangé à du cromoglycate disodique, car la solution deviendrait trouble en raison de la formation de complexes entre les agents de conservation et le cromoglycate disodique.

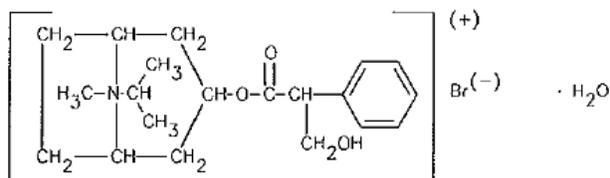
La solution est physiquement compatible avec les solutions Alupent^{MD} (sulfate d'orciprénaline), Berotec^{MD} (bromhydrate de fénotérol) et de sulfate de salbutamol (6 mg/mL). Si un tel mélange est réalisé, il faut le diluer dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	bromure d'ipratropium monohydraté.
Nom chimique :	bromure de (8r)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH, 5αH-tropanium-(±)-tropas.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₀ H ₃₀ NO ₃ Br•H ₂ O; 430,4 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	Substance cristalline blanche au goût amer, très 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 ester est rapidement hydrolysée. Le point de fusion s'étend de 229 à 231 °C et la fusion s'accompagne d'une décomposition. [α] ₂₀ = 0° D
-------------------------------	---

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Dans plusieurs études contrôlées de 12 semaines menées auprès de patients sujets à des bronchospasmes consécutifs à une maladie pulmonaire obstructive chronique (bronchite chronique ou emphysème), 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 % [DEM₂₅₋₇₅ %]) a été observée en l'espace de 15 minutes. Cette augmentation a culminé après 1 à 2 heures et persisté pendant 4 à 5 heures chez la plupart des patients (de 25 à 38 % des patients présentaient une augmentation du VEMS et du DEM₂₅₋₇₅ % d'au moins 15 % au bout de sept à huit heures). Il a été montré que l'efficacité de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation 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.

D'autres études contrôlées d'une durée de 12 semaines ont été réalisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution de bromure d'ipratropium pour inhalation administrée en association avec une solution bronchodilatatrice d'orciprénaline ou de salbutamol, comparativement à l'innocuité et à l'efficacité de chacun de ces bêta-agonistes en monothérapie.

Le traitement d'association s'est traduit par une nette amélioration du VEMS, de la CVF et du DEM₂₅₋₇₅ %. Avec le traitement d'association, la durée médiane de l'amélioration de 15 % du VEMS a été de 5 à 7 heures; elle a été de 3 à 4 heures chez les patients ayant reçu un bêta-agoniste en monothérapie.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les effets toxicologiques observés avec le bromure d'ipratropium dans des études à dose unique et à doses multiples menées chez des rongeurs et des espèces non-rongeurs étaient typiques de ceux associés à des doses élevées d'antagonistes des récepteurs muscariniques (par exemple, mydriase ; sécheresse des muqueuses buccale, nasale et optique ; léthargie ; vomissements ; rythme cardiaque augmenté).

Cancérogénicité

Le bromure d'ipratropium a été évalué séparément pour en déterminer les propriétés néoplasiques dans le cadre de plusieurs études de cancérogénicité. Des études évaluant la carcinogénicité du bromure d'ipratropium ont été réalisées chez la souris (pendant 107 semaines) et chez le rat (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Ces études ont montré que l'administration orale de bromure d'ipratropium n'exerçait aucun effet cancérogène chez des souris et des rats.

Génotoxicité

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

Trois tests d'Ames, un test du micronoyau 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 micronoyau), 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 importance de cette observation n'est pas connue. Tous les autres tests ont donné

des résultats négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Trois études de tératologie 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 de 2 et 10 mg/kg et l'autre avec des doses de 10 et 20 mg/kg. Aucune de ces études n'a mis en évidence des anomalies fœtales dues au médicament.

Une étude semblable a été menée chez 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 de tératologie menée chez 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.

Une étude sur la fertilité a été menée chez des rats ayant reçu des doses orales de 5, 10 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 pseudogestation 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.

Outre ces observations, les études menées avec le bromure d'ipratropium n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans l'intervalle de doses maternotoxiques. Le bromure d'ipratropium n'a pas influencé la fertilité de rats mâles ou femelles à des doses orales pouvant atteindre 50 mg/kg (environ 3 400 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en mg/m²).

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1 Atrovent® (bromure d'ipratropium en solution pour inhalation), numéro de contrôle de la présentation 104456, monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, (16 mai 2006).
- 2 Atrovent® HFA (bromure d'ipratropium en solution pressurisée pour inhalation), numéro de contrôle de la présentation 230291, monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, (4 novembre 2019).
- 3 Combivent® UDV, [Bromure d'ipratropium (monohydraté) et salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) en solution pour nébulisation], numéro de contrôle de la présentation 186512, monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, (25 novembre 2015)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAA-IPRAVENT

Solution de bromure d'ipratropium pour inhalation

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AA-IPRAVENT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AA-IPRAVENT**.

Mises en garde et précautions importantes

AA-IPRAVENT peut provoquer une augmentation de la respiration sifflante ou une oppression thoracique, des difficultés respiratoires ou des quintes de toux. Si vous présentez l'un de ces symptômes, cessez de prendre AA-IPRAVENT et obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Pourquoi AA-IPRAVENT est-il utilisé?

AA-IPRAVENT est utilisé chez les enfants et les adultes (âgés de 5 ans et plus) pour traiter le bronchospasme causé par :

- la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), une maladie pulmonaire qui bloque la circulation de l'air dans les poumons et rend la respiration difficile), qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème; et
- l'asthme s'il est utilisé avec d'autres médicaments connus sous le nom d'agonistes bêta2-adrénergiques (par exemple, le salbutamol).

Comment AA-IPRAVENT agit-il?

AA-IPRAVENT appartient à une famille de médicaments appelés « bronchodilatateurs » Il agit en décontractant les muscles des parois des voies respiratoires dans les poumons. Cela permet d'ouvrir les voies respiratoires rétrécies des poumons et de faciliter la respiration.

Quels sont les ingrédients dans AA-IPRAVENT?

Ingrédient médicinal : Bromure d'ipratropium

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, eau purifiée et EDTA de disodium dihydraté.

AA-IPRAVENT est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour inhalation : 250 mcg/mL (0,025 % p/v).

Ne prenez pas AA-IPRAVENT si :

- vous êtes allergique au bromure d'ipratropium, à l'atropine, aux dérivés de l'atropine ou à l'un des autres ingrédients contenus dans AA-IPRAVENT

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-IPRAVENT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- avez des problèmes oculaires (par exemple, glaucome ou une douleur oculaire);
- avez de la difficulté à uriner;
- avez une hypertrophie de la prostate;
- souffrez de fibrose kystique (une maladie génétique rare dans laquelle du mucus s'accumule dans l'organe du corps);

De plus, lorsque AA-IPRAVENT doit être utilisé en association avec un médicament connu sous le nom d'agoniste bêta₂-adrénergique (par exemple, le salbutamol), parlez-en à votre professionnel de la santé si vous :

- recevez un traitement pour une affection de la thyroïde ou des glandes surrénales;
- recevez un traitement pour l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine ou un problème cardiaque;
- êtes atteint de diabète;
- avez des allergies ou de réactions à des aliments ou médicaments
- avez des antécédents de convulsions (tremblements, incontrôlables ou crises épileptiques);
- prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux, ou tout médicament vendu sans ordonnance;
- êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale.
- avez une faible concentration de potassium dans le sang (hypokaliémie), surtout si vous prenez les médicaments suivants
 - dérivés de la xanthine (telle que la theophylline);
 - stéroïdes pour traiter l'asthme;
 - diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'urine)

Autres mises en garde à connaître :

Conduire et utiliser des machines : AA-IPRAVENT peut causer des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une dilatation des pupilles et une vision trouble. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AA-IPRAVENT.

Problèmes oculaires : Pendant que vous prenez AA-IPRAVENT, ne laissez PAS la bruine produite par le nébuliseur pénétrer dans vos yeux. Cela pourrait entraîner un état de cécité également appelé glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes peuvent inclure :

- une douleur oculaire,
- malaise oculaire,
- vision trouble,
- halos visuels ou
- d'images colorées accompagnées de yeux rouges

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devriez consulter immédiatement un médecin. Les patients atteints de glaucome devraient utiliser des lunettes de natation ou un nébuliseur muni d'un embout buccal afin de prévenir le contact de la solution nébulisée avec les yeux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-IPRAVENT :

- d'autres médicaments pouvant être utilisés pour traiter l'asthme et/ou la MPOC (par ex. la théophylline, les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, le salbutamol ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium, l'umeclidinium, le cromoglycate de sodium et les médicaments anticholinergiques).

Les médicaments suivants peuvent également interagir avec AA-IPRAVENT lorsqu'il est utilisé en association avec un médicament connu sous le nom d'agoniste bêta₂-adrénergique (par exemple, le salbutamol) :

- les antidépresseurs, médicaments utilisés pour traiter la dépression (par exemple, les inhibiteurs de la monoamine oxydase tels que l'isocarboxazide et les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline);
- les bêta-bloquants, médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (par exemple, le propranolol);
- digitale, un médicament utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques;
- les diurétiques, également connus sous le nom de " pilule pour éliminer l'eau ", médicaments utilisés pour réduire les niveaux de liquide (par exemple, le furosémide et l'hydrochlorothiazide);

- l'épinéphrine, un médicament qui peut être utilisé pour traiter les réactions allergiques ou les crises d'asthme soudaines.

En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé.

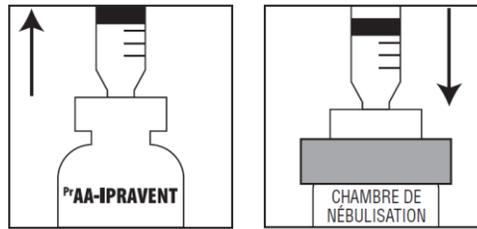
Comment prendre AA-IPRAVENT :

- Prenez AA-IPRAVENT exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé. Ils vous diront comment préparer et prendre AA-IPRAVENT. Si vous oubliez ou si vous n'êtes pas sûr de la façon de bien préparer ou prendre AA-IPRAVENT, consultez votre professionnel de la santé.
- AA-IPRAVENT ne **doit être inhalé** qu'à l'aide d'un nébuliseur muni d'un embout buccal ou d'un masque facial. Éviter toute autre voie d'administration. Le nébuliseur doit fonctionner correctement et être entretenu régulièrement. Avant de commencer le traitement, assurez-vous que vous connaissez parfaitement l'utilisation et les soins appropriés de votre nébuliseur
- Si on vous recommande d'utiliser un masque nébuliseur, assurez-vous qu'il s'adapte correctement à votre visage et que la solution nébulisée n'entre PAS en contact avec vos yeux. Cela peut causer ou aggraver la cécité connue sous le nom de glaucome à angle fermé
- Utilisez votre nébuliseur dans une pièce bien ventilée, car d'autres personnes pourraient inspirer les particules de la bruine qui sont libérées dans l'air.
- **Ne pas mélanger AA-IPRAVENT avec d'autres médicaments dans le même nébuliseur.**
- Pendant l'administration, votre professionnel de la santé pourrait vouloir surveiller les résultats de vos tests sanguins.
- Contactez immédiatement votre professionnel de la santé si votre réponse à AA-IPRAVENT est réduite et que vous ne bénéficiez pas du même avantage qu'auparavant.

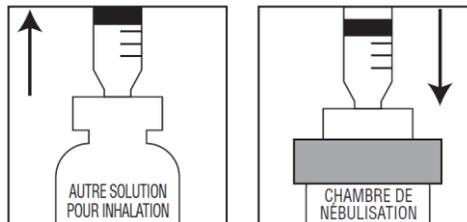
Dilution : Votre professionnel de la santé peut vous recommander d'utiliser une autre solution pour inhalation (par exemple, une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation) pour diluer AA-IPRAVENT. Selon les instructions, vos doses peuvent être diluées jusqu'à un volume de nébulisation total de 3 à 5 mL. Si on vous demande de diluer la solution AA-IPRAVENT, vous devez le faire juste avant d'utiliser la solution. Jetez toute solution non utilisée. Ne diluez la solution que si votre professionnel de la santé vous le demande. Il n'est pas toujours nécessaire de diluer la solution avant de l'utiliser.

Instructions d'utilisation :

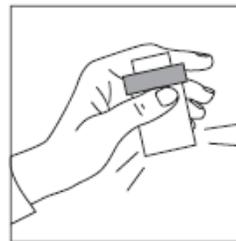
- 1) Immédiatement avant d'utiliser le nébuliseur, prélevez la dose prescrite AA-IPRAVENT (habituellement de 0,5 à 2 mL [cc]) du flacon dans une seringue et introduisez cette dose dans la chambre de nébulisation. Ne laissez pas la dose prescrite dans la seringue en vue de l'utiliser ultérieurement.



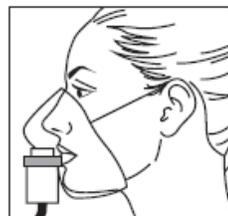
- 2) Si votre professionnel de santé vous a demandé d'utiliser une autre solution d'inhalation (par exemple, une solution de chlorure de sodium à 0,9 %) en association avec AA-IPRAVENT, vous devez également ajouter la quantité appropriée de cette solution dans la chambre de nébulisation.



- 3) 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 à un débit gazeux de 6 à 10 L/min.



- 4) 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 de 10 à 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.



- 5) Conservez votre flacon après avoir refermé AA-IPRAVENT à température ambiante (15°C à 30°C) jusqu'à 28 jours.

- 6) Suivez les directives des fabricants 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 réduire au minimum le risque de contamination microbienne.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de votre dose d'AA-IPRAVENT. Cela peut dépendre de votre état, votre âge et de la façon dont vous réagissez à AA-IPRAVENT. Votre dose peut être répétée toutes les 4 à 6 heures selon les directives.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-IPRAVENT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-IPRAVENT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AA-IPRAVENT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de AA-IPRAVENT peuvent inclure :

- sensation de brûlure ou de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds;
- changement de goût ou mauvais goût. Sucrer un bonbon acidulé ou se rincer la bouche peut aider. Consultez votre professionnel de la santé si la sécheresse de la bouche ou le mauvais goût persistent;
- douleur thoracique;
- constipation. Consultez votre professionnel de la santé si vous souffrez de constipation pendant une longue période;
- diarrhée;
- difficultés à s'endormir ou à rester endormi;
- difficultés d'élocution;
- des vertiges;
- somnolence;
- sécheresse de la bouche;
- gorge sèche, mal de gorge ou irritation de la gorge;
- fatigue;

- bouffées de chaleur;
- symptômes de la grippe;
- augmentation du mucus;
- augmentation de la salive;
- nervosité;
- engourdissement;
- rhinite (éternuements, nez bouché, écoulement nasal, démangeaisons);
- augmentation de la transpiration;
- tremor (tremblement).

Les effets secondaires supplémentaires d'AA-IPRAVENT lorsqu'il est associé à un médicament connu sous le nom d'agoniste bêta₂-adrénergique (par exemple, le salbutamol) sont les suivants :

- bronchite et infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- toux;
- problèmes digestifs (par exemple, vomissements);
- maux de tête;
- altération du timbre de la voix;
- trouble de santé mentale;
- troubles musculaires (par exemple, crampes, faiblesse, douleur et sensation de faiblesse);
- nausées (mal de cœur);
- respiration sifflante après l'inhalation.

Si vous avez des questions au sujet d'AA-IPRAVENT ou de votre nébuliseur, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Dyspnée (essoufflement)			√
Hypotension (basse pression artérielle) ou hypertension (haute pression artérielle), ou changements dans la tension artérielle : vertiges, évanouissement, étourdissements, vision floue, nausée, vomissement, fatigue, essoufflement, douleur ou			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls accéléré ou palpitations cardiaques.			
Éruption cutanée			√
RARE			
Réaction allergique : démangeaisons, enflure de la langue, des lèvres, de la gorge et du visage, difficulté à parler, difficulté à respirer, difficulté à avaler, étouffement dû à l'enflure des muscles autour de la boîte vocale, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées, urticaire ou éruption cutanée			√
Battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou douleur thoracique			√
Problèmes oculaires : apparition ou aggravation d'une pression dans les yeux, douleur ou inconfort oculaire, vision trouble, voir des halos ou images colorées autour des objets, rougeur des yeux, yeux brûlants, changements de vision, nausées, vomissements, maux de tête ou gonflement de la cornée.			√
Rétention urinaire (incapacité à uriner ou à vider la vessie) : mictions difficiles et douloureuses uriner			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
fréquemment ou jet d'urine faible ou goutte à goutte			
Douleur, faiblesse, ou spasmes musculaires; paralysie			√
Ischémie myocardique (insuffisance du flux sanguin vers le cœur pouvant entraîner une crise cardiaque) : douleur thoracique, essoufflement, crise cardiaque, pression ou gêne thoracique, sensation de faiblesse, sentiment d'anxiété, rythme cardiaque irrégulier, nausées ou transpiration abondante et soudaine.			√
Angine (pas assez d'oxygène au muscle cardiaque) : douleur thoracique, pression dans la poitrine ou inconfort à l'épaule, au bras, au dos, à la gorge, à la mâchoire ou aux dents.			√
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, sensation de malaise généralisé, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques ressenties comme des sauts, palpitations, fatigue, picotements ou engourdissements.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver le flacon AA-IPRAVENT non ouvert à température ambiante (entre 15°C et 30°C).
- Après la première ouverture du flacon, le flacon refermé peut-être conservé à température ambiante jusqu'à 28 jours
- La solution diluée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation doit être utilisée dans les 24 heures suivant le moment de la dilution lorsqu'elle est conservée à température ambiante ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur.
- AA-IPRAVENT ne doit pas être jeté dans les égouts ou dans les ordures ménagères. Il peut être retourné à une pharmacie pour une élimination appropriée.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AA-IPRAVENT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les présents renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en appelant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité n° 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 05 septembre 2023