

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr_{pms}-IPRATROPIUM

(Atomiseur nasal de bromure d'ipratropium, norme maison)

à 0,03% p/v

(21 µg/vaporisation)

Anticholinergique topique pour administration nasale

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

26 octobre 2012

PMS version 2, 25 juillet

2014

PMS Version 3: August 10,

2022

Numéro de contrôle : 157146

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

Pr_{pms}-IPRATROPIUM

(Atomiseur nasal de bromure d'ipratropium, norme maison)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administrati	Forme posologique et concentration	Ingrédients non-médicinaux
nasale	Solution de bromure d'ipratropium à 0,03% p/v	acide chlorhydrique, acide chlorhydrique, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée et édétate disodique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) à 0,03 % est indiqué pour:

- le soulagement symptomatique de la rhinorrhée associée à la rhinite allergique ou non allergique non saisonnière.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au bromure d'ipratropium ou à l'atropine ainsi qu'aux autres ingrédients de l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir à la suite de l'administration du bromure d'ipratropium, tel qu'il a été démontré dans de rares cas d'urticaire, d'œdèmes de Quincke, d'érythème, de bronchospasme, d'œdème oro-pharyngé et d'anaphylaxie.

Les patients souffrant ou susceptibles de souffrir de glaucome à angle fermé, ou ayant une obstruction urinaire préexistante (p. ex, hypertrophie de la prostate ou obstruction du col de la vessie) devraient utiliser l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium avec prudence.

Les patients atteints de fibrose kystique peuvent être plus susceptibles aux troubles de motilité gastro-intestinale.

L'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium renferme l'agent de conservation (antimicrobien) chlorure de benzalkonium qui peut irriter la muqueuse nasale.

Complications oculaires

Il faut faire attention de ne pas vaporiser l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium dans les yeux. Des cas isolés de complications oculaires (c.-a-d. mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé et douleur oculaire) ont été rapportés lorsque le bromure d'ipratropium en aérosol, soit seul ou en association avec un bêta2- agoniste adrénergique, a été vaporisé dans les yeux.

Une douleur ou gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou images colorées en association avec des yeux rouges en raison de congestion conjonctivale et cornéenne peuvent être des signes d'un glaucome à angle fermé aigu. En présence de toute combinaison de ces symptômes, un traitement par gouttes myotiques devrait être amorcé et le patient devrait consulter un spécialiste immédiatement.

La bonne technique d'administration de l'atomiseur nasal bromure d'ipratropium doit être enseignée aux patients. Il faut faire attention de ne pas vaporiser la substance aqueuse dans les yeux. Les patients susceptibles de présenter un glaucome devraient être avisés de protéger leurs yeux.

Il faut faire attention de ne pas vaporiser accidentellement l'atomiseur nasal dans les yeux.

Populations particulières

Fertilité : Des études précliniques menées avec le bromure d'ipratropium n'ont démontré aucun effet indésirable sur la fertilité (voir la section Toxicologie). Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du bromure d'ipratropium sur la fertilité.

Femmes enceintes : L'emploi sécuritaire de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium au cours de la grossesse n'a pas été établi. Avant d'instaurer le traitement à une femme enceinte ou soupçonnée l'être, le médecin doit évaluer les risques possibles encourus par le fœtus par rapport aux avantages de l'emploi du bromure d'ipratropium. Des études chez les rats, les souris et les lapins n'ont révélé aucun effet tératogène ni embryotoxique.

Femmes qui allaitent : Aucune étude spécifique n'a été effectuée relativement à l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Les avantages d'utilisation de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium, administré durant la lactation, devraient être jugés comparativement aux effets possibles produits chez le nourrisson.

Enfants : Il n'y a pas de preuves suffisantes en ce moment permettant de recommander l'utilisation de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium chez les enfants de moins de 12 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions 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.

Une grande partie des effets indésirables mentionnés 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 réactions médicamenteuses indésirables sont tirées de données provenant d'études cliniques et de la pharmacovigilance suivant l'homologation du médicament.

Les réactions indésirables les plus fréquentes rapportées dans les études cliniques étaient l'épistaxis, la sécheresse nasale, le mal de tête, une irritation nasale et une irritation de la gorge.

Atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,003 %

Les informations relatives aux réactions indésirables associées à l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % observées chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière dérivent de cinq études cliniques multicentriques, contrôlées par placebo, menées auprès de 854 patients (454 patients recevant du bromure d'ipratropium et 400 patients recevant un placebo), et d'une étude post-thérapeutique ouverte d'une durée d'un an. Dans trois des études contrôlées par placebo, les patients ont reçu soit l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium, 42 mcg par narine, ou un placebo trois fois par jour pendant huit semaines. Dans les deux autres études contrôlées par placebo, l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium 21 ou 42 mcg par narine, a été administré aux patients deux ou trois fois par jour pendant quatre semaines. Des 285 patients qui ont participé à l'étude post-thérapeutique ouverte, 232 d'entre eux ont été traités pendant 3 mois, 200 pendant 6 mois et 159 pendant un an. La majorité (>86 %) des patients traités pendant un an ont reçu une dose d'entretien de 42 mcg par narine deux ou trois fois par jour de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium.

Les réactions indésirables rapportées par les patients recevant une dose de 42 mcg par narine de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 %, ou un placebo deux ou trois fois par jour, et dont la prévalence chez le groupe recevant du bromure d'ipratropium était de 2 % ou plus et dépassait celle du groupe placebo sont les suivantes :

Tableau 1 – Pourcentage de patients rapportant des réactions†

	Atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03% n=356 (%)		Atomiseur placebo n=347 (%)	
	Incidence %	Arrêt %	Incidence %	Arrêt %
Céphalée	9,8	0,6	9,2	0
Infection des voies aériennes supérieures	9,8	1,4	7,2	1,4
Épistaxis	9,0	0,3	4,6	0,3
Rhinite*				
Sécheresse nasale	5,1	0	0,9	0,3
Irritation nasale ¹	2,0	0	1,7	0,6
Autres symptômes nasaux ²	3,1	1,1	1,7	0,3
Pharyngite	8,1	0,3	4,6	0
Nausées	2,2	0,3	0,9	0

1 L'irritation nasale comprend la sensation de picotement ou de brûlure dans le nez, l'irritation nasale et la rhinite ulcéralive.

2 Les autres symptômes nasaux comprennent la congestion nasale, la rhinorrhée accrue, la rhinite accrue, l'écoulement dans l'arrière-nez, les éternuements les polypes nasaux et l'œdème nasal.

† Ce tableau ne comprend que les réactions indésirables dont la prévalence chez le groupe recevant du bromure d'ipratropium était de 2 % ou plus et dépassait celle du groupe recevant le placebo

* Toutes les réactions figurent selon les termes utilisés par l'OMS, la rhinite a été présentée en termes descriptifs en guise de clarification.

Les réactions indésirables rapportées étaient généralement bénignes à modérées et transitoires dans les cinq études cliniques contrôlées par placebo, et ont entraîné l'interruption du traitement chez 5,3 % des patients recevant l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % et chez 5,3 % des patients traités au placebo. Aucun effet de rebond n'a été rapporté (c.-à-d. une augmentation cliniquement significative de la gravité de la rhinorrhée, de l'écoulement dans l'arrière-nez, des éternuements et de la congestion nasale comparativement à la valeur de base) suite à l'interruption du traitement à double insu au cours de ces études. Aucune réaction indésirable anticholinergique ou grave associée au médicament n'a été rapportée (à l'exception de la xérostomie rapportée chez 1 et 0,5% des patients recevant du bromure d'ipratropium et le placebo respectivement) au cours des études contrôlées par placebo ou de l'étude post-thérapeutique ouverte d'un an sur l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 %.

Des manifestations et des réactions indésirables nasales ont été rapportées par 84 (29,5 %) des 285 patients participant à l'étude post-thérapeutique ouverte d'un an. L'incidence des réactions indésirables nasales les plus souvent rapportées était la suivante : congestion nasale (1,4 %), sécheresse nasale (9,5 %), et épistaxis (4,2 %).

Associées ou non au médicament, la sécheresse nasale et l'épistaxis sont survenues chez 45 patients. Ces réactions se sont dissipées avec un traitement continu ou une réduction de la dose chez 40 de ces patients (89 %). Le traitement a dû être interrompu chez 5 patients (11 %).

Les réactions indésirables observées chez moins de 2 % des patients souffrant de rhinite non saisonnière et recevant l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % au cours des cinq études cliniques multicentriques contrôlées par placebo et d'une étude post- thérapeutique ouverte d'un an étaient les suivantes : éruption cutanée, urticaire et conjonctivite.

Des manifestations indésirables observées chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière et recevant l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % au cours des cinq études cliniques multicentriques contrôlées par placebo et d'études de suivi ouverte pendant un an étaient les suivantes : paresthésie, fatigue, étourdissements, insomnie, dysphonie, migraine, vertige, furonculose, œdème généralisé, diarrhée, douleur abdominale, altération du goût, et xérophtalmie.

Des cas isolés de manifestations oculaires telles que mydriase, pression intraoculaire accrue, glaucome et douleurs oculaires en raison de la vaporisation de bromure d'ipratropium en aérosol dans les yeux ont été rapportés. Ces manifestations oculaires n'ont pas été rapportées avec l'emploi de l'atomiseur nasal bromure d'ipratropium.

Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le bromure d'ipratropium, tirés 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 énumérés ci- dessous par catégorie de système organique.

Troubles du système immunitaire

- réaction anaphylactique
- hypersensibilité
- œdème de Quincke

Troubles du système nerveux

- mal de tête
- étourdissements

Troubles oculaires

- trouble de l'accommodation visuelle
- mydriase
- augmentation de la pression intraoculaire
- glaucome
- douleur oculaire
- vision trouble
- halos

hyperémie conjonctivale
œdème cornéen

Troubles cardiaques

tachycardie supraventriculaire
fibrillation auriculaire
augmentation de la fréquence cardiaque
palpitations

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

épistaxis
sécheresse nasale
irritation de la gorge
irritation nasale
sécheresse de la gorge
bronchospasme
laryngospasme
œdème pharyngé

Troubles gastro-intestinaux

sécheresse de la bouche
nausée
trouble de la motilité gastro-intestinale
œdème de la bouche
stomatite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

éruption cutanée
prurit
urticaire

Troubles rénaux et urinaires

rétention urinaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Survol

L'absorption de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium dans la circulation systémique est minimale; néanmoins, chez les patients recevant d'autres médicaments anticholinergiques, y compris des aérosols pour inhalation orale à base de bromure d'ipratropium, l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium devrait être administré avec prudence, étant donné les effets additifs possibles.

Bien qu'aucune étude ouverte au long cours n'ait démontré d'interaction médicamenteuse jusqu'à ce jour, l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium devrait être utilisé avec prudence

chez les patients utilisant de façon concomitante des stéroïdes intranasaux en raison des effets secondaires locaux possibles (p. ex. épistaxis, etc.). En présence d'épistaxis, les patients devraient consulter leur médecin et une réduction de la dose ou de la fréquence d'administration de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium ou du stéroïde nasal devrait être considérée.

Atomiseur nasal bromure d'ipratropium à 0,03 %

Rien n'indique que l'administration concomitante de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium avec d'autres médicaments couramment prescrits pour traiter la rhinite non saisonnière, comme des antihistaminiques, des décongestionnants ou des stéroïdes nasaux, augmente l'incidence d'effets secondaires.

Interactions avec le mode de vie

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets du médicament sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients devraient être avisés qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, un trouble de l'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on conduit une voiture ou lorsqu'on fait fonctionner des machines. Si les patients ressentent les effets secondaires susmentionnés, ils devraient éviter de faire des tâches possiblement dangereuses, comme conduire une voiture ou utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose de l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM (bromure d'ipratropium) à 0,03 % recommandée pour le soulagement symptomatique de la rhinorrhée associée à la rhinite allergique ou non allergique non saisonnière est de deux vaporisations (42 mc g) par narine deux à trois fois par jour (dose totale de 168 à 252 mc g /jour). La dose optimale varie d'un patient à l'autre.

Non recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Administration

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM doit être administré par atomiseur nasal.

SURDOSAGE

Un surdosage aigu par administration intranasale est peu probable puisque le bromure d'ipratropium n'est pas bien absorbé dans la circulation générale après une administration

intranasale ou orale. La manifestation systémique mineure d'action anticholinergique comme la sécheresse de la bouche, des troubles d'accommodation visuelle et une augmentation de la fréquence cardiaque peut survenir.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le bromure d'ipratropium ammonium quaternaire dérivé de l'atropine, est un médicament anticholinergique. Le bromure d'ipratropium administré par voie nasale a une action inhibitrice parasympathique localisée qui réduit l'hypersécrétion aqueuse provenant des glandes muqueuses du nez.

L'administration du bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol nasal n'a pas eu d'effet marqué sur l'odorat, le transport muco-ciliaire, la fréquence des battements ciliaires, ou la capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air.

Deux études de provocation nasale menées auprès de patients souffrant de rhinite non saisonnière (n=44) portant sur l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium ont démontré une inhibition accrue en fonction de la dose administrée de la sécrétion nasale provoquée par la méthacholine et un début d'action dans les 15 premières minutes. La durée d'action de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium était également fonction de la dose administrée.

Lors d'une étude de 8 semaines menée auprès d'adultes souffrant de rhinite allergique, des doses pouvant atteindre 168 mcg/narine administrées deux fois par jour ont été bien tolérées et efficaces, avec un début d'action plus rapide.

Le bromure d'ipratropium n'est pas rapidement absorbé dans la circulation générale par la muqueuse nasale tel que l'ont démontré les études de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03, 0,06 et 0,12 % portant sur les taux sanguins et l'excrétion rénale. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique est inférieure à deux heures après l'administration i.v. de bromure d'ipratropium. La fixation aux protéines sériques est inférieure à 20%. Au cours d'études sur la pharmacocinétique contrôlées par placebo menées auprès de 17 sujets volontaires, les concentrations de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03, 0,06 et 0,12 % présentaient une cinétique linéaire jusqu'à une dose totale de 336 mcg. Il a été démontré au cours d'une étude clinique que la rapidité d'absorption de l'ipratropium était accélérée chez un nombre limité de patients souffrant de rhinite non saisonnière (n=4) utilisant l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,06 % de façon chronique comparativement aux patients sains (comparaison croisée). Cela est probablement dû à une muqueuse nasale enflammée et, par conséquent, plus perméable. Cependant, l'ampleur de

l'absorption s'est avérée la même pour les patients et le groupe de sujets volontaires sains. Étant donné qu'aucune augmentation de la fréquence des réactions indésirables systémiques n'a été observée, l'importance clinique de ce taux d'absorption accru n'est pas connue.

Des études chez des rats ont démontré que le bromure d'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Au cours d'études (n=17) croisées, à double insu, à dose unique et contrôlées par placebo sur la pharmacocinétique, l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03, 0,06 et 0,12 % (dose nasale totale de 84, 168 et 336 mcg respectivement) n'a pas affecté significativement le diamètre des pupilles ni entraîné d'effets physiologiques anticholinergiques systémiques (c.-à-d. fluctuations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique ou diastolique) ou de réactions indésirables (c.-à-d. xérostomie, vision trouble, constipation, miction difficile, etc.)

Pharmacodynamie

Provocation par la méthacholine : Il a été prouvé que l'application topique de méthacholine sur la muqueuse nasale, en milieu clinique contrôlé, peut servir de test simple permettant de mesurer la réactivité nasale. Cinq études pharmacodynamiques sur l'aérosol nasal du bromure d'ipratropium ont été effectuées en utilisant le test à la méthacholine. Ces études ont servi à déterminer si le bromure d'ipratropium, antagoniste spécifique de la méthacholine, pouvait réduire considérablement les sécrétions nasales chez les sujets bien portants et les patients souffrant de rhinite. Les résultats de ces études indiquent que le traitement nasal au bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol réduit de manière efficace l'hypersécrétion après la provocation par la méthacholine chez les sujets bien portants et les patients allergiques ou non. Aucun changement important du nombre d'éternuements ni de la congestion nasale n'a été observé. Aucun effet secondaire local ni général n'a été rapporté.

Ces résultats ont été corroborés par un test de provocation à la méthacholine et à l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium (solution aqueuse) à 0,03 % et 0,12 % (42 et 168 mc g/narine respectivement) chez des patients souffrant de rhinite non saisonnière. Une inhibition de l'hypersécrétion nasale provoquée par la méthacholine en fonction de la dose administrée a été observée, avec un début d'action dans les 15 premières minutes. La durée d'action s'est avérée également fonction de la dose administrée. La dose la plus faible n'est plus efficace après 3 heures, alors que la dose la plus élevée est efficace pendant un maximum de 6 heures. Une durée d'action beaucoup plus longue (un maximum de 12 heures) a été observée au cours d'études cliniques sur l'efficacité, contrôlées par placebo, menées auprès de patients souffrant de rhinite non saisonnière.

Études sur la tolérance : La première étude sur la tolérance, étude randomisée, à double insu, croisée en trois étapes, examinait les effets de fortes doses simples de bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol en administration nasale chez des sujets bien portants. Les sujets recevaient une dose de 200 ou 400 mcg (la valeur de 10 ou 20 doses mesurées) de bromure d'ipratropium ou de placebo à des jours différents. Dix symptômes (malaise général, palpitations, bouffées de chaleur, soif, trouble de la parole, vue brouillée, sécheresse du nez et de la bouche, céphalées) ont été évalués selon une échelle visuelle analogue.

Les mesures (pression artérielle, fréquence du pouls, distance la plus rapprochée pour lire et quantité de salive produite en trois minutes) n'ont pas révélé de changements importants. Aucune différence statistique significative entre les paramètres n'a été notée dans les trois groupes de traitement. La deuxième étude sur la tolérance a été effectuée pour évaluer les effets de l'administration de doses simples et répétées de bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol sur la muqueuse nasale. Douze sujets mâles bien portants ont participé à l'étude. Sept sujets ont reçu une dose simple d'ipratropium comme suit :

- 2 sujets - 40 mcg/narine
- 2 sujets - 80 mcg/narine
- 3 sujets- 160 mcg/narine

Cinq sujets ont reçu des doses multiples :

- 2 sujets – 40 mcg/narine qid pendant 7 jours
(dose quotidienne totale de 320 mcg)

- 3 sujets – 80 mcg/narine qid pendant 7 jours
(dose quotidienne totale de 640 mcg)

Aucun changement important n'a été observé à l'examen physique suivant l'administration des doses simples ou répétées. Les valeurs obtenues en laboratoire n'ont pas dépassé les limites normales, à l'exception d'un sujet dont le nombre de globules blancs a dépassé la normale, un jour après l'administration. Comme ce sujet a reçu la plus faible dose (80 mcg) et que ce changement n'a pas été observé chez les autres sujets ayant reçu de plus fortes doses, le changement ne peut être attribuable au médicament.

Il n'y a pas eu de changements observables dans la muqueuse nasale ni dans les sécrétions nasales. Un sujet ayant reçu une dose répétée (40 mcg/narine) a eu le nez bouché et un autre du même groupe a souffert de sécheresse nasale. Deux sujets ayant reçu une dose simple de 40 mcg par narine ont eu le nez bouché.

Une troisième étude sur la tolérance a été effectuée pour suivre de près les changements dans la structure et la fonction du nez au cours d'un traitement par le bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol administré par voie nasale durant un an. Des biopsies, des études au microscope et des mesures de la motilité ciliaire ont été faites à des intervalles de 6 mois (0, 6 et 12 mois). Les tests servant à déterminer les seuils de l'olfaction ont été effectués à 0, 3, 6, 9 et 12 mois. Les biopsies ont servi à déterminer si l'histologie de la couche muqueuse ou l'épaisseur de la membrane basale pouvaient changer après une utilisation prolongée du bromure d'ipratropium. Quoiqu'il n'y ait aucune donnée de base sur la normalité dans ce domaine, on a assumé que tout traumatisme important pouvait être évalué en étudiant les prélèvements biopsiques du nez. La motilité ciliaire a été mesurée en utilisant un échantillon de muqueuse obtenue par grattage. L'échantillon a été placé sous microscope classique et la motilité ciliaire a été enregistrée au ralenti sur bande vidéo.

Vingt patients et sept témoins en bonne santé (trois témoins pour les biopsies) ont été admis à l'étude. Douze patients ont participé durant un an. Aucun n'a dû abandonner l'étude à cause

d'effets secondaires. Les patients devaient prendre 40 mcg par narine, 4 fois par jour au début. Ils ont pu modifier la dose de médicament au besoin.

Pour la plupart des paramètres (c'est-à-dire infiltration de leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, onocytes, margination de leucocytes, cellules mononucléaires), entre 50 et 100 % des résultats des biopsies sont demeurés les mêmes. On a remarqué une diminution de l'œdème et de la dilatation vasculaire à l'évaluation au début de l'étude et à la fin. Les comparaisons de l'épaisseur minimale de la membrane basale (0 comparé à 6 et 12 mois) n'étaient pas différentes. Il y a eu une réduction significative de l'épaisseur maximale à 6 et à 12 mois en comparaison avec la valeur initiale. Toutefois, selon les données obtenues du laboratoire, l'épaisseur de la membrane basale chez les patients participant à l'étude était dans les limites de la normale.

Aucun changement important n'est apparu dans la structure ni la fonction des cils nasaux ni de l'odorat.

Effets spéciaux : Des études in vitro et in vivo ont été effectuées pour évaluer l'effet de l'utilisation nasale du bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol sur le transport muco-ciliaire chez les sujets bien portants.

In vivo : Douze sujets bien portants ont participé à une étude randomisée à double insu avec permutation comprenant le test du transport de la saccharine. Le temps de transport muco-ciliaire du nez a été mesuré par le temps de transport de la saccharine, 15 minutes après chaque administration de 80 mcg de bromure d'ipratropium ou de placebo. Durant le test, une granule de 5 mcg de saccharine a été placée environ à un cm dans la narine et on a noté le temps écoulé jusqu'à ce que les sujets ressentent un goût sucré. La valeur initiale du temps de transport de la saccharine a été déterminée avant l'administration le premier jour. On a administré à chaque sujet le médicament et le placebo deux fois, à 48 heures d'intervalle entre chaque test.

Il n'y a pas eu de changements considérables entre la valeur initiale, le bromure d'ipratropium et le placebo pour le temps de transport de la saccharine. Aucun effet secondaire local ni général n'a été rapporté.

In vitro : Une étude a été effectuée pour examiner l'effet du bromure d'ipratropium sur la fréquence des battements ciliaires de la muqueuse nasale. Des échantillons du cornet inférieur nasal de neuf sujets bien portants ont été prélevés avec une brosse bronchoscopique, après avoir bien nettoyé le nez. Les cellules viables ont été perfusées avec des solutions de bromure d'ipratropium dont la concentration variait de 0 à 0,0001 mg/mL.

En général, avant la perfusion, la fréquence moyenne des battements ciliaires était de $10,8 \pm 1$ Hz. Il n'y a donc pas eu de changement important dans la fréquence des battements entre les prélèvements perfusés ou non avec le bromure d'ipratropium.

Capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air

L'effet du bromure d'ipratropium sous forme d'aérosol administré par le nez sur la capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air a été évalué dans une étude comprenant 16 sujets bien portants et 9 patients souffrant de rhinite vasomotrice.

Chaque sujet a été évalué durant 10 minutes avant l'administration de 60 mcg de bromure d'ipratropium dans une narine et 15 à 30 minutes après l'administration de la même dose. Ils ont été évalués deux fois sur deux jours différents. À chaque évaluation, on a calculé l'enthalpie (kJ) et la quantité de perle d'eau (g) durant 10 minutes.

Il n'y a pas eu de différences considérables entre les résultats obtenus avant et après le traitement au bromure d'ipratropium chez les sujets bien portants ou chez les patients souffrant de rhinite vasomotrice. On en a conclu que l'ipratropium n'avait pas d'influence sur la capacité du nez d'humidifier, de réchauffer et de filtrer l'air chez les patients souffrant de rhinite vasomotrice ni chez les sujets volontaires bien portants, durant le traitement de courte durée.

Pharmacocinétique

Absorption : Le bromure d'ipratropium est une amine quaternaire rapidement absorbée dans la muqueuse nasale, mais dans une proportion plus faible. Chez des sujets volontaires sains, moins de 10 % de la dose administrée par voie nasale était éliminée sous forme inchangée dans l'urine 24 heures plus tard.

L'absorption systémique de l'ipratropium dans la muqueuse nasale enflammée n'a pas été modifiée par un rhume provoqué lors d'études, si l'on se fie à l'élimination rénale de l'ipratropium pendant 24 heures. Après l'administration d'une dose unique ou de quatre doses quotidiennes, une proportion de 6 à 8 % d'ipratropium était éliminée sous forme inchangée chez des sujets volontaires en santé ainsi que chez des sujets volontaires infectés. Par suite d'une administration chronique chez des patients souffrant de rhinite, la quantité d'ipratropium inchangé éliminé dans l'urine durant une période de 24 heures à l'état stationnaire correspondait à 4 à 6 % de la dose. Si l'on considère la valeur de 50 % de la dose éliminée dans l'urine par suite d'une administration intraveineuse conformément à la documentation, la biodisponibilité estimée de l'ipratropium après l'administration nasale est inférieure à 20 %.

La courbe indiquant la concentration plasmatique en relation du temps a été similaire à celle obtenue à la suite de l'administration par voie orale. Cette analogie semble refléter la forte portion de la dose inhalée qui se dépose sur la muqueuse du pharynx et est par la suite ingérée.

Distribution : Les paramètres cinétiques 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. Le volume apparent de distribution à l'état stationnaire (Vdss) est d'environ 176 L (2,4 L/kg). Le médicament ne se lie que faiblement (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'amine

quatenaire de l'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La demi-vie de la phase d'élimination terminale était d'environ 1,6 heure.

Métabolisme : La clairance totale du principe actif est de 2,3 L/minute et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Après une administration intraveineuse, environ 60 % de la dose est métabolisée, en majeure partie probablement par oxydation par le foie.

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

Élimination: Lors d'une étude sur l'équilibre de l'élimination, l'élimination 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 une 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 une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration orale et de 69,4 % après l'inhalation. Par conséquent, la radioactivité d'origine médicamenteuse est principalement éliminée par voie rénale. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inactifs.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder fermé hermétiquement à une température entre 15°C et 30°C. Le contenu demeure stable jusqu'à la date de péremption figurant sur l'étiquette. Éviter la chaleur excessive et le gel.

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque vaporisation est conçue pour libérer 0,07 mL, qui contient : 21 µg de bromure d'ipratropium. L'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % est offert en flacon de 30 mL de solution muni d'une pompe de vaporisation nasale, d'une bague de sécurité pour prévenir la vaporisation accidentelle de médicament et d'un capuchon en plastique transparent. Le flacon de 30 mL de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % est conçu pour libérer 345 vaporisations de 0,07 mL chacune (21 mcg de bromure d'ipratropium) ou pour assurer 28 jours de traitement à la dose maximale recommandée (2 vaporisations par narine trois fois par jour).

Composition : Chaque vaporisation de 0,03 % contient 21 µg de bromure d'ipratropium.

Ingrédients non-médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée, édétate disodique, hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

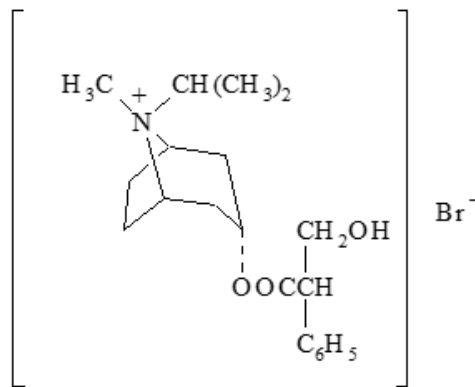
Nom propre: bromure d'ipratropium

Nom chimique : (8r) - isopropyl - 3 (±) - tropoyloxy- 1 α H, 5 α H -
bromure de tropanium

Formule moléculaire : C₂₀H₃₀NO₃Br

Masse moléculaire : 412, 37 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Substance cristalline blanche à saveur amère, 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 partie estérifiée est rapidement hydrolysée.

Point de fusion : 230°C, avec décomposition

ESSAIS CLINIQUES

Atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 %

Chez les patients souffrant de rhinite non saisonnière (allergique ou non allergique), l'utilisation de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % (42 mcg par narine deux à trois fois par jour; n=343) a entraîné une réduction cliniquement significative de la gravité et de la durée de la rhinorrhée comparativement au placebo (n=331) au cours de quatre études multicentriques à groupes parallèles. Cette réduction de la rhinorrhée a entraîné une diminution substantielle du degré d'interférence avec les activités quotidiennes et l'humeur des patients, et ce de manière plus constante chez le groupe utilisant l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium comparativement au groupe recevant un placebo. Une réduction modeste des autres symptômes nasaux (c.-à-d. écoulement dans l'arrière-nez, éternuements et congestion) a également été observée à la fois chez le groupe recevant l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium et le groupe traité au placebo, et peut représenter l'effet salutaire entraîné par les excipients de préparations pour vaporisation nasale.

Les résultats de trois études cliniques à double insu contrôlées par placebo d'une durée de huit semaines (n=580, 295 patients recevaient l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 %) ont démontré qu'un soulagement symptomatique significatif de la rhinorrhée a été obtenu au cours de la première journée complète de traitement avec l'atomiseur nasal bromure d'ipratropium et une amélioration graduelle continue au cours de la période de traitement de huit semaines. Au début de l'étude, 20 % des patients (n=117) ont rapporté une maîtrise inadéquate de la rhinorrhée avec des antihistaminiques; une réduction significative de la rhinorrhée chez le groupe de patients ne répondant pas aux antihistaminiques à qui l'on a prescrit l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 % (n=61), ainsi que chez le groupe de patients répondant aux antihistaminiques (n=430), a été observée.

Au cours d'une étude post-thérapeutique ouverte d'une durée d'un an et menée auprès de 285 patients souffrant de rhinite non allergique non saisonnière, l'utilisation quotidienne de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03 %, 21 ou 42 mcg par narine deux à trois fois par jour, a permis de continuer à maîtriser la rhinorrhée, a été bien tolérée, et aucune preuve de tachyphylaxie n'a été notée. Les évaluations globales du patient et du médecin ont également démontré que le traitement prolongé peut également contribuer à la maîtrise de l'écoulement dans l'arrière-nez, des éternuements et de la congestion nasale. De plus, l'utilisation en association d'autres médicaments (antihistaminiques, décongestionnants et stéroïdes intranasaux) pendant plus de 3 mois pour le traitement des symptômes associés à la rhinite non saisonnière a été réduite chez 26 % des patients (n=75) avant le début de l'étude à 13 % (n=37) au cours du traitement prolongé.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

CHEZ L'ANIMAL

In vivo : Le bromure d'ipratropium est un anticholinergique, qui administré en inhalation orale, exerce principalement ses effets sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, cette substance inhibe le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine après l'administration intraveineuse d'une dose médiane efficace (ED50) de 0,15 à 0,40 mcg/kg en plus d'exercer un effet transitoire sur la pression artérielle. En inhalation orale, environ 25 mcg de bromure d'ipratropium inhibent jusqu'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 avec celle exercée par l'administration intraveineuse.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium ont été également évalués sur divers autres systèmes de l'organisme à la suite de l'administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et par inhalation. Chez le chien, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque fut constatée

à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium (équivalente à l'atropine); cependant, la dose par voie orale présumément équivalente d'ipratropium s'est avérée 58 fois supérieure. Suivant l'administration en inhalation orale, aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni modification pathologique sur le tracé ECG n'ont été enregistrées 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 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 le chien, l'administration en aérosol d'une dose d'environ 65 bouffées (0,04 mg/bouffée) a inhibé à 50 % le débit salivaire. De façon similaire 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 chez 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 par voie 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, un agoniste cholinergique. Sur l'intestin isolé de cobaye, on a constaté des effets spasmodiques équivalents et même supérieurs à ceux de l'atropine.

In vitro et in situ : 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 sur des préparations in situ de vessies et d'intestins de chiens. Des doses intraveineuses de cette substance se sont révélées 500 fois plus puissantes que celles administrées par voie orale ou intraduodénale.

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.

Tableau 1 : Toxicité aiguë

<u>ESPECES</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	2010

<u>ESPECES</u>	<u>SEXE</u>	<u>VOIE</u>	<u>DL50 (mg/kg)</u>
Souris		orale	1038
Rat		i.v.	15,8
Rat		s.c.	1500
Rat		orale	4000
Rat		orale	1722

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.

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.

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, la sécheresse des muqueuses buccale, nasale et optique, les vomissements, l'ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et le décès par insuffisance respiratoire.

Dans une étude de toxicité aiguë, des solutions à 4 % et à 8 % de bromure d'ipratropium ont été administrées par inhalation à des cobayes. Aucun signe toxique ne s'est manifesté avec la solution à 4 %; toutefois, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg) a provoqué la mort des animaux 5 heures après l'administration. Des chiens normaux anesthésiés et hypoventilés 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 d'un inhalateur placebo. Des baisses de la tension artérielle ont été également observées au cours de ces essais.

Une étude sur la tolérance aiguë en utilisant un inhalateur a été effectuée chez des rats. On a administré par voie orale au moyen d'un inhalateur jusqu'à 160 bouffées (3,2 mg) de bromure d'ipratropium. Aucun décès n'a été constaté.

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.

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 orale

Douze rats ont été exposés au 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 les fortes doses. 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 du battement ciliaire. 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 les doses les plus élevées. 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 les doses élevées. Le 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 les doses les plus élevées. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été rapportés 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 dégageant en kératoconjunctivite. 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 orale

Une étude d'une durée de 6 mois a été effectuée chez des rats recevant des doses de 128, 256 et 384 mcg par jour. On a effectué des mesures sur la fréquence du battement ciliaire, la mécanique respiratoire et les gaz dans le sang. La seule donnée manifeste a été une diminution du taux de croissance reliée à la dose administrée chez les animaux mâles uniquement.

Une étude d'une durée de 6 mois sur la toxicité a été effectuée chez des singes rhésus suivant l'administration par inhalation des doses quotidiennes de 20, 800 et 1 600 mcg. Tous les résultats ont été négatifs, y compris les mesures de la mécanique respiratoire, de la fréquence du battement ciliaire et des gaz dans le sang.

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été menées auprès de rats, de lapins, de chiens et de singes rhésus. 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 pulseur 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.

Inhalation (vaporisation nasale aqueuse)

Une étude sur l'inhalation nasale seulement d'une durée de 26 semaines a été menée chez des rats Sprague-Dawley (n=20/sexe) avec l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03, 0,06 et 0,12 %. L'exposition quotidienne variait de 126 mcg/kg à 2 016 mcg/kg de bromure d'ipratropium. Neuf décès sont survenus chez le groupe de rats recevant la dose la plus élevée, lesquels ont été attribués à l'administration de la substance à l'étude. Une perte de poids, une diminution de la consommation alimentaire et des signes cliniques de toxicité ont également été notés à cette dose. Une perte de poids a également été observée chez les mâles recevant 504 mcg/kg/jour. Une dose de 252 mcg/kg/jour de bromure d'ipratropium a été considérée comme étant « non toxique » dans cette étude et une dose approximative de 2 016 mcg/kg/jour comme étant la « dose maximale tolérée ».

Des études sur l'administration intranasale d'une durée de 13 semaines ont été menées auprès de chiens avec l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03, 0,06 et 0,12 %. Les schémas posologiques équivalaient à 168, 336, 504, 1 008 et 2 016 mcg/jour. Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur le taux de mortalité, la consommation alimentaire, le poids corporel ou la pathologie clinique. L'évaluation microscopique des cornets nasaux chez les chiens traités aux doses les plus élevées de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium (504, 1 008 et 2 016 mcg/jour) a révélé quelques lésions inflammatoires. Cependant, l'observation plus fréquente de ces faits à 13 semaines comparativement à 4 semaines chez chacun des groupes confirme l'hypothèse que ces lésions ont probablement été causées par la fréquence d'instillation de la substance à l'étude plutôt que par l'irritation entraînée par le médicament.

Une étude sur la toxicité nasale d'une durée de 26 semaines a été menée auprès de beagles (n=48) afin de déterminer le potentiel de lésions locales et de toxicité systémique de trois préparations différentes de l'atomiseur nasal du bromure d'ipratropium (0,03, 0,06 et 0,12 %) administrées subchroniquement. Cette étude comportait 5 groupes de patients : groupe témoin avec excipient; groupe témoin avec applicateur; atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,03% : 50,4 mcg/kg/jour; atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,06 % : 100,8 mcg/kg/jour; et atomiseur nasal du bromure d'ipratropium à 0,12 % : 201,6 mcg/kg/jour.

Aucun effet toxique ou histologique n'a été observé chez les animaux participant à cette étude. Aucun effet associé au traitement n'a été observé sur le gain de poids ni sur les résultats des examens ophtalmoscopiques, électrocardiographiques, nasaux et pathologiques cliniques. Des lésions inflammatoires chroniques ont été observées dans les cornets nasaux, le larynx, et les poumons, mais celles-ci sont survenues à une incidence et une gravité semblables chez tous les groupes et n'ont pas été attribuées au médicament.

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'a été observée chez le cobaye.

MUTAGENICITÉ

Afin de déterminer tout effet mutagène possible du bromure d'ipratropium, trois tests Ames, un test sur le micronucléus chez les souris, une étude cytogénétique chez des hamsters chinois et une épreuve létale dominante chez des souris ont été effectués. Deux de ces tests ont été positifs (un test Ames et l'étude sur le micronucléus). Cependant, ils ont apparemment été jugés faux, puisqu'il a été impossible de retrouver les mêmes résultats à la suite d'une expérimentation subséquente très poussée. L'étude cytogénétique révéla une augmentation du nombre des divisions des chromatides reliée à la dose administrée. Néanmoins aucune autre aberration n'a été observée. La véritable signification de ce phénomène n'est pas connue. Tous les autres tests étaient négatifs.

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

Trois études tératologiques ont été effectuées, la première chez des souris avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg et les deux autres chez des rats avec des doses de 10 et 20 mg/kg. Aucune étude ne révéla d'anomalies fœtales imputables au médicament. Une étude similaire a été effectuée chez des lapins recevant du bromure d'ipratropium par voie orale à des doses de 2 et de 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été constaté.

L'étude tératologique chez des lapins recevant en inhalation des doses de 0,3, 0,9 et 1,8 mg/kg ne révéla ni effet nuisible sur les paramètres relatifs aux portées, ni effet embryotoxique ou tératogène.

Des doses orales élevés (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/foetotoxiques chez le rat, sous forme d'une diminution du poids du fœtus. Aucune malformation d'origine médicamenteuse n'a été observée.

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 durant la gestation. Chez 8 des 20 couples d'animaux, il y a eu un retard de fertilité suivant l'administration d'une dose de 500 mg/kg. Cette dose a provoqué une fausse grossesse 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. Druce HM, Spector SL, Fireman P, Kaiser H, Meltzer EO, Boggs P, Wood CC, Paluch EP. Double-blind study of intra nasal ipratropium bromide in non-allergic perennial rhinitis. *Ann Allergy*, 1992; 69:53-60
2. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PR, Wood CC. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:242-249.
3. Baroody FM, Majchel AM, Roecker MM, Roszko PJ, Zegarelli EC, Wood CC, Naclerio RM. Ipratropium bromide (ATROVENT nasal spray) reduces the nasal response to methacholine. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1065-75.
4. Monographie de Produit Automiseur nasal ATROVENT®, sanofi-aventis Canada Inc., date de révision : 29 juin 2017, numéro de contrôle: 203348.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr pms-Ipratropium
Atomiseur nasal de bromure d'ipratropium, norme maison

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de Produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de pms-IPRATROPIUM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la pms-IPRATROPIUM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM à 0,03 % est utilisé pour le traitement de l'écoulement nasal associé à la rhinite allergique ou non allergique non saisonnière.

L'emploi régulier de l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM permet de soulager la rhinorrhée (écoulement nasal). Par conséquent, il est important d'utiliser l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM selon les directives du médecin. Le soulagement de la rhinorrhée survient habituellement au cours de la première journée complète de traitement à l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM. Cependant, le bienfait maximum n'est obtenu que plusieurs semaines après le début du traitement.

Comment agit ce médicament :

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM empêche les glandes nasales de produire une quantité excessive de sécrétions. L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM doit être prescrit par un médecin.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Les patients présentant des antécédents d'allergie au bromure d'ipratropium ou à tout composant de ce produit ne devraient pas utiliser l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM.

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM ne devrait pas être utilisé par des patients ayant des réactions allergiques au bromure d'ipratropium, aux atropiniques (atropine ou médicaments semblables à

l'atropine) ou aux autres composants du médicament (voir Ingrédients non-médicinaux).

L'ingrédient actif est :

Bromure d'ipratropium

Les ingrédients non-médicinaux sont :

acide chlorhydrique, chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée, édétate disodique et hydroxide de sodium.

La forme posologique est : Atomiseur

nasal : 0,03 % p/v

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM, veuillez aviser votre médecin ou pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez d'autres problèmes de santé ou avez déjà eu des problèmes de santé;
- vous avez des problèmes oculaires, tels qu'une prédisposition au glaucome;
- vous avez de la difficulté à uriner ou des problèmes de prostate;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux ou tout médicament vendu en pharmacie sans ordonnance;
- vous avez des réactions ou allergies alimentaires ou médicamenteuses.

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM 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.

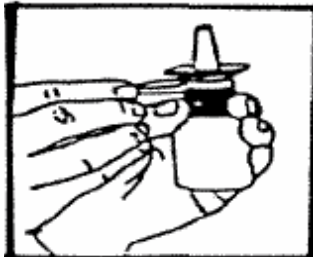
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant causer des interactions avec l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM comprennent:
 Autres médicaments anticholinergiques.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

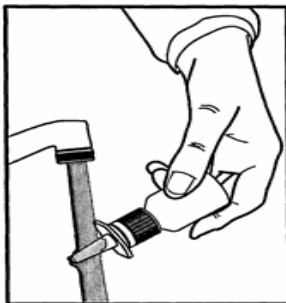
Dose habituelle :

1.



Retirer le capuchon en plastique transparent et la bague de sécurité de la pompe de l'atomiseur nasal. La bague

de sécurité empêche la vaporisation accidentelle dans votre poche ou votre sac à main



2. La pompe de l'atomiseur nasal doit être amorcée avant la première utilisation de l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM.

Pour amorcer la pompe, tenez la base de la cartouche avec votre pouce et le haut avec votre index et votre majeur. Assurez-vous que la bouteille est bien à la verticale et éloignée de vos yeux.

Appliquez sept pressions fermes sur la cartouche avec votre pouce. À chaque pression, maintenez la pompe en position enfoncée pendant au moins une seconde avant de relâcher la pression. La pompe est alors amorcée et elle peut être utilisée. Il n'est pas nécessaire de réamorcer la pompe, sauf si vous n'avez pas utilisé le médicament au cours des 24 dernières heures; la réamorçage de la pompe ne nécessitera qu'une ou

deux vaporisations.

3. Avant d'utiliser l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM, se moucher afin de dégager les narines au besoin.



4. Boucher une narine en appuyant un doigt contre le côté du nez. Incliner la tête légèrement vers l'avant et, tout en tenant le flacon droit, insérer l'embout nasal dans l'autre narine. Diriger l'embout

vers l'arrière et l'extérieur du nez.

5. Appuyer fermement et rapidement avec le pouce sur la base tout en tenant la région blanche de l'atomiseur entre l'index et le majeur. Après chaque vaporisation, inspirer profondément par le nez et expirer par la bouche.

6. Après la vaporisation dans la narine et le retrait du dispositif, incliner la tête vers l'arrière pendant quelques secondes pour permettre au médicament d'atteindre l'arrière du nez.

7. Répéter les étapes 4 à 6 pour l'autre narine.

8. Remettre le capuchon de plastique transparent et la bague de sécurité.

9. Lorsque l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM est presque vide, la quantité de médicament libérée à chaque vaporisation ne peut être assurée. Par conséquent, quelque temps avant d'avoir utilisé tout le médicament dans l'atomiseur, veuillez consulter votre médecin ou pharmacien afin de déterminer si un autre atomiseur s'avère nécessaire. Ne pas prendre de doses additionnelles de l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM sans l'avis de votre médecin.

Nettoyage :



Si l'embout nasal est obstrué, retirer le capuchon en plastique transparent et la bague de sécurité. Passer l'embout à l'eau tiède pendant environ une minute. Assécher l'embout nasal, réactiver la chambre de

vaporisation (étape 2 ci-dessus), et remettre le capuchon de plastique transparent et la bague de sécurité.

Éviter de vaporiser l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM dans les yeux ou autour des yeux. Le cas échéant, se rincer les yeux à l'eau froide pendant quelques minutes. En cas de vaporisation accidentelle dans les yeux, vous aurez peut être une baisse temporaire de l'acuité visuelle et une sensibilité accrue à la lumière. Ces manifestations peuvent durer pendant quelques heures.

Ne pas excéder le nombre de vaporisations, ni la durée d'emploi, prescrits par votre médecin.

L'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM a été prescrit pour traiter votre affection. Ne pas le donner à une autre personne.

Ne pas prendre d'autres médicaments sans l'avis de votre médecin.

Surdosage :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Transportez toujours le contenant étiqueté du médicament avec vous.

Dose oubliée :

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

Comme tout autre médicament, l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM peut provoquer des effets indésirables de même que des effets désirables. Si vous ressentez un des effets énumérés ci-dessous, vous devriez communiquer avec votre médecin. Il peut vous recommander de diminuer la dose de l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM.

Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête, l'irritation de la gorge, l'irritation nasale, la sécheresse nasale et les saignements de nez.

D'autres effets secondaires comprennent : augmentation de la fréquence cardiaque et sensation

de battement rapide du cœur, troubles cardiaques tels que battements rapides ou irréguliers du cœur; troubles oculaires tels que difficulté d'accommodation visuelle, halos, œdème de la cornée, augmentation de la pression intraoculaire, dilatation des pupilles, œdème des vaisseaux sanguins de la conjonctive (couche externe des yeux et surface interne des paupières), vision trouble, douleur oculaire; difficulté à uriner; œdème des muscles entourant le larynx; œdème au niveau de la bouche et de la gorge; sécheresse de la gorge et de la bouche; augmentation de la respiration sifflante ou oppression thoracique ou difficulté à respirer (bronchospasme); troubles de la digestion tels que constipation, diarrhée et vomissements; étourdissements.

Certaines personnes peuvent être allergiques à des médicaments. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants peu de temps après votre pris l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM, cessez de prendre ce médicament et avisez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus près :

- Respiration sifflante soudaines et douleur ou oppression thoracique ;
- Difficulté soudaines à respirer et diminution de la tension artérielle;
- Enflure des paupières, du visage, de la langue ou de la gorge;
- Éruptions cutanées boursoufflées ou urticaire n'importe où sur le corps.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

	Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu courant	Vision trouble ou douleur oculaire			✓
	Battement de cœur rapide ou irrégulier			✓
	Difficulté à uriner ou miction douloureuse			✓
	Éruption cutanée			✓
	Augmentation de la respiration sifflante ou			✓

POUR PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmascience Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 25 juillet 2014

sensation d'oppression thoracique ou difficulté à respire (bronchospasme)			
Langue ou lèvres enflées			✓
Difficulté à avaler			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par l'atomiseur nasal pms-IPRATROPIUM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder fermé hermétiquement à une température entre 15°C et 30°C. Éviter la chaleur excessive et le gel. Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866 678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

